ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

INOmax 400 ppm mol/mol gas per inalazione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ossido di azoto (NO) 400 ppm mol/mol.

Una bombola di gas da 2 litri riempita a una pressione assoluta di 155 bar fornisce 307 litri di gas alla pressione di 1 bar a 15 ºC
Una bombola di gas da 10 litri riempita a una pressione assoluta di 155 bar fornisce 1535 litri di gas alla pressione di 1 bar a 15 ºC.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Gas per inalazione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

INOmax, unitamente a supporto ventilatorio e ad altri principi attivi idonei, è indicato:

- per il trattamento di neonati di 34 settimane di gestazione o più, affetti da insufficienza respiratoria ipossica associata ad evidenza clinica o ecocardiografica di ipertensione polmonare, onde migliorare l'ossigenazione e ridurre la necessità di usare un ossigenatore extracorporeo a membrana.
- come parte del trattamento di ipertensione polmonare peri- e post-operatoria negli adulti e nei neonati, lattanti, bambini ed adolescenti di età compresa tra 0 e 17 anni in concomitanza con intervento cardiochirurgico, onde ridurre selettivamente la pressione polmonare arteriosa e migliorare la funzionalità ventricolare destra e l'ossigenazione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Ipertensione polmonare persistente nel neonato (PPHN)

La prescrizione dell'ossido di azoto deve andare soggetta alla supervisione di un medico esperto in terapia intensiva neonatale. La prescrizione va limitata alle sole unità neonatali che abbiano ricevuto adeguato addestramento nell'uso dei sistemi di erogazione per ossido di azoto. INOmax deve essere somministrato solo in base alla prescrizione di un neonatologo.

INOmax deve essere usato nei neonati ventilati per cui si preveda la necessità di un supporto per più di 24 ore. INOmax deve essere usato solo dopo aver ottimizzato il supporto respiratorio. Ciò include l'ottimizzazione del volume corrente/pressioni e il rafforzamento polmonare (surfattante, ventilazione ad alta frequenza e pressione positiva di fine espirazione).

Ipertensione polmonare associata a cardiochirurgia

La prescrizione di ossido di azoto deve essere controllata da un medico esperto in anestesia cardiotoracica e terapia intensiva. La prescrizione deve limitarsi a quelle unità cardiotoraciche che abbiano ricevuto adeguato addestramento nell'uso dei sistemi di erogazione per ossido di azoto. INOmax deve essere somministrato solo in base alla prescrizione dell'anestesista o del medico di terapia intensiva.

Posologia

Ipertensione polmonare persistente nel neonato (PPHN)

La dose massima raccomandata di INOmax è 20 ppm e non si deve superare tale dose. Nei trial clinici registrativi, la dose iniziale era di 20 ppm. Iniziando il più presto possibile ed entro 4-24 ore dall'inizio della terapia, la dose dovrebbe essere ridotta a 5 ppm, sempre che vi sia adeguata ossigenazione arteriosa a questa dose inferiore. Mantenere la terapia con ossido di azoto inalato a 5 ppm fino ad avere un miglioramento nell'ossigenazione del neonato, affinché la FiO_2 (frazione di aria inspirata) sia < 0,60.

È possibile continuare il trattamento per fino a 96 ore, oppure fino a quando la desaturazione di fondo dell'ossigeno si sia risolta ed il neonato si presenti in condizioni tali da rendere possibile la cessazione graduale della terapia con INOmax. La durata della terapia varia, ma normalmente non supera i quattro giorni. In casi di mancata risposta all'ossido di azoto inalato, vedere paragrafo 4.4.

Interruzione graduale della terapia

I tentativi di interrompere gradualmente la terapia con INOmax devono essere fatti dopo aver ridotto sostanzialmente il supporto con ventilatore, oppure dopo 96 ore di terapia. Se si decide di interrompere la terapia con ossido di azoto inalato, ridurre la dose a 1 ppm per 30 minuti – un'ora. Se non si notano cambiamenti nell'ossigenazione durante il periodo di somministrazione di INOmax a 1 ppm, aumentare del 10% la FiO_2, sospendere INOmax e monitorare attentamente il neonato per rilevare eventuali segni di ipossiemia. Se l'ossigenazione scende più del 20%, riprendere la terapia con INOmax a 5 ppm e considerare nuovamente l'interruzione dopo 12 – 24 ore. I neonati nei quali non sia possibile interrompere gradualmente la terapia con INOmax entro 4 giorni, devono essere sottoposti ad attenti esami diagnostici per escludere la presenza di altre patologie.

Ipertensione polmonare associata a cardiochirurgia

INOmax deve essere usato solamente dopo ottimizzazione dell'assistenza conservativa. Nei trial clinici INOmax è stato somministrato insieme ad altri regimi di trattamento standard in ambiente peri-operatorio, compresi medicinali inotropici e vasoattivi. INOmax deve essere somministrato sotto stretto monitoraggio di emodinamica e ossigenazione.

Neonati, lattanti, bambini ed adolescenti di età compresa tra 0 e 17 anni:

La dose iniziale di ossido di azoto inalato è pari a 10 ppm (parti per milione) di gas inalato. La dose si può aumentare fino a 20 ppm se il dosaggio inferiore non ha prodotto effetti clinici sufficienti. Deve essere somministrato il dosaggio minimo efficace e la dose deve essere ridotta gradualmente a 5 ppm, a patto che con questo dosaggio inferiore la pressione polmonare arteriosa e l'ossigenazione arteriosa sistemica restino adeguate.

I dati clinici a sostegno della dose suggerita nell'intervallo di età 12-17 anni sono limitati.

Adulti

La dose iniziale di ossido di azoto inalato è pari a 20 ppm (parti per milione) di gas inalato. La dose si può aumentare fino a 40 ppm se il dosaggio inferiore non ha prodotto effetti clinici sufficienti. Deve essere somministrato il dosaggio minimo efficace e la dose deve essere ridotta gradualmente a 5 ppm a patto che la pressione polmonare arteriosa e l'ossigenazione arteriosa sistemica restino adeguate con questo dosaggio inferiore.

Gli effetti dell'ossido di azoto inalato sono rapidi, la riduzione della pressione polmonare arteriosa e il miglioramento dell'ossigenazione si manifestano entro 5-20 minuti. In caso di reazione insufficiente, la dose può essere riconsiderata dopo un minimo di 10 minuti.

In assenza di effetti fisiologici benefici dopo un ciclo terapeutico di 30 minuti occorre prendere in considerazione l'interruzione del trattamento.

Il trattamento si può iniziare in qualunque momento durante il ciclo peri-operatorio per abbassare la pressione polmonare. Negli studi clinici il trattamento è stato spesso iniziato prima della separazione da bypass cardiopolmonare. L'NO inalato è stato somministrato per periodi massimi di 7 giorni in ambiente peri-operatorio, ma i tempi di trattamento generali sono di 24 -48 ore.

Interruzione graduale
I tentativi di interruzione graduale di INOmax devono essere iniziati appena stabilizzata l'emodinamica insieme all'interruzione di ventilatore e supporto inotropico. L'interruzione della terapia di ossido di azoto inalato deve essere effettuata gradualmente. La dose deve essere ridotta gradualmente a 1 ppm per 30 minuti sotto stretta osservazione della pressione sistemica e centrale, e quindi interrotta.
Il tentativo di interruzione graduale deve essere effettuato almeno ogni 12 ore quando il paziente è stabile con un basso dosaggio di INOmax.

Una riduzione troppo rapida della terapia di ossido di azoto inalato comporta il rischio di un aumento rebound della pressione arteriosa polmonare con conseguente instabilità circolatoria.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di INOmax nei neonati prematuri con meno di 34 settimane di gestazione non è ancora stata determinata. I dati correntemente disponibili sono riportati nel paragrafo 5.1, ma non è possibile fare raccomandazioni o indicare una posologia.

Modo di somministrazione
Per uso endotracheobronchiale.

L'ossido di azoto viene erogato al paziente tramite ventilazione meccanica, dopo diluizione con una miscela di ossigeno/aria, con l'ausilio di un sistema di erogazione per ossido d'azoto di tipo approvato (corredato da marchio CE). Prima dell'inizio della terapia, durante la preparazione, accertarsi che le impostazioni del dispositivo siano conformi alla concentrazione del gas nel cilindro.

Il sistema di erogazione deve fornire una concentrazione costante di INOmax inalato, a prescindere dal ventilatore. In presenza di ventilatore per neonati a flusso continuo, questo potrebbe essere possibile infondendo un basso flusso di INOmax nell'arto inspiratorio del circuito del ventilatore. La ventilazione neonatale a flusso intermittente può andare associata a punte nella concentrazione di ossido d'azoto. Il sistema di erogazione per l'ossido d'azoto usato per la ventilazione a flusso intermittente deve quindi essere di tipo adeguato onde evitare punte nella concentrazione di ossido d'azoto.

La concentrazione inspirata di INOmax deve essere misurata di continuo all'interno dell'arto inspiratorio del circuito vicino al paziente. È anche necessario misurare la concentrazione di biossido di azoto (NO_2) e la FiO_2, al medesimo sito, utilizzando apparecchi di monitoraggio calibrati ed omologati con il marchio CE. Per la sicurezza del paziente si devono impostare appropriati allarmi per INOmax (± 2 ppm della dose prescritta), NO_2 (1 ppm) e FiO_2 (± 0,05). La pressione della bombola di gas di INOmax deve essere visualizzata per consentire una pronta sostituzione della bombola di gas senza alcuna perdita inavvertita di terapia. Bombole di gas di riserva devono essere disponibili onde permettere la sollecita sostituzione e la terapia con INOmax deve essere disponibile per la ventilazione manuale, ad es. in caso di aspirazione, trasporto del paziente e rianimazione.

Nell'eventualità di guasto del sistema o di interruzione della corrente elettrica, è necessario disporre di un'alimentazione con batteria di riserva e di un sistema di erogazione di riserva per l'ossido di azoto. L'alimentazione per gli apparecchi di monitoraggio deve essere indipendente dalla funzione del dispositivo di erogazione.

Il limite superiore di esposizione (esposizione media) all'ossido di azoto da parte del personale, così come definito dalla legislazione per i lavoratori, è 25 ppm per 8 ore (30 mg/m^3) nella maggior parte dei paesi del mondo, mentre il limite corrispondente per l'NO_2 è 2-3 ppm (4-6 mg/m^3).

Addestramento per la somministrazione

Gli elementi fondamentali da trattare nell'addestramento del personale ospedaliero sono elencati qui sotto.

Predisposizione e collegamenti corretti
- Collegamenti alla bombola di gas e al circuito respiratorio del ventilatore del paziente.

Funzionamento
- Procedura con lista di controllo prima dell'uso (una serie di stadi necessari immediatamente prima di avviare la terapia in ciascun paziente, a garanzia del corretto funzionamento del sistema e dell'eliminazione di NO_2 dal sistema stesso)
- Impostazione del dispositivo in base alla corretta concentrazione di ossido d'azoto da somministrare
- Impostazione degli apparecchi di monitoraggio per NO, NO_2 e O_2, per i limiti di allarme di alto e basso livello
- Uso del sistema di erogazione manuale di riserva
- Procedure per la corretta sostituzione delle bombole di gas e per lo spurgo del sistema
- Allarmi per la localizzazione dei guasti
- Calibrazione degli apparecchi di monitoraggio per NO, NO_2 e O_2
- Procedure per il controllo mensile del rendimento del sistema

Monitoraggio della formazione di metaemoglobina (MetHb)
È risaputo che i neonati e i lattanti presentano una minore attività della MetHb reduttasi rispetto agli adulti. Misurare il livello di metaemoglobina entro un'ora dall'inizio della terapia con INOmax, con l'ausilio di un analizzatore in grado di distinguere in modo affidabile l'emoglobina fetale dalla metaemoglobina. Se tale livello è > 2,5%, ridurre la dose di INOmax. È anche possibile considerare la somministrazione di medicinali riducenti come il blu di metilene. Malgrado sia insolito registrare aumenti significativi nei livelli di metaemoglobina se il primo livello è basso, è comunque prudente ripetere le misurazioni della metaemoglobina ogni giorno oppure ogni due giorni.

Negli adulti sottoposti ad intervento cardiochirurgico, il livello di metaemoglobina deve essere misurato entro un'ora dall'inizio della terapia di INOmax. Se la frazione di metaemoglobina sale ad un livello che compromette potenzialmente l'arrivo adeguato dell'ossigeno, la dose di INOmax deve essere ridotta e si può prendere in considerazione la somministrazione di medicinali riducenti, come il blu di metilene.

Monitoraggio della formazione di biossido di azoto (NO_2)
Immediatamente prima dell'erogazione a ciascun paziente, seguire la procedura corretta per eliminare l'NO_2 dal sistema. Mantenere ai minimi livelli possibili la concentrazione di NO_2 e in qualunque caso sempre <0,5 ppm. Se l'NO_2 risulta >0,5 ppm, esaminare il sistema di erogazione per escludere eventuali guasti, ritarare l'analizzatore del NO_2 e ridurre se possibile INOmax e/o FiO_2. Se si nota un cambiamento imprevisto nella concentrazione di INOmax, verificare che il sistema di erogazione non sia guasto e ritarare l'analizzatore.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Neonati con dipendenza nota dallo shunt ematico da destra a sinistra, o da significativo shunt da sinistra a destra.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Risposta inadeguata
Se si ritiene che dopo 4-6 ore dall'inizio della somministrazione di INOmax la risposta clinica sia inadeguata, considerare quanto segue.
Nel caso dei pazienti da trasferire ad un altro ospedale, per prevenire il peggioramento delle loro condizioni con l'interruzione acuta di INOmax, la disponibilità di ossido di azoto durante il trasporto deve essere garantita. Il trattamento di soccorso, incluso il Respiratore Extracorporeo a Membrana (Extra Corporeal Membrane Oxygenation, ECMO) ove disponibile, deve essere considerato in presenza di continuo deterioramento o mancato miglioramento, come definito dai criteri basati sulle circostanze locali.

Popolazioni di pazienti particolari
Nei trial clinici non è stata dimostrata alcuna efficacia nell'uso di ossido di azoto inalato per i pazienti con ernia congenita del diaframma.

Il trattamento con l'ossido di azoto inalato può aggravare l'insufficienza cardiaca in una situazione con shunt da sinistra a destra. Questo è dovuto all'indesiderata vasodilatazione polmonare causata dall'inalazione dell'ossido di azoto, risultante in un ulteriore aumento dell'iperperfusione polmonare preesistente e causando così potenziale insufficienza anterograda o retrograda. Prima di somministrare l'ossido di azoto, si raccomanda pertanto di eseguire un esame ecocardiografico dell'emodinamica centrale oppure di cateterizzare l'arteria polmonare. L'ossido di azoto inalato deve essere usato con attenzione nei pazienti con difetti cardiaci complessi, dove la pressione elevata nell'arteria polmonare è importante per il mantenimento della circolazione.

L'ossido di azoto inalato deve inoltre essere usato con attenzione nei pazienti con funzione ventricolare sinistra compromessa ed elevata pressione capillare polmonare del cuneo (PCWP) dato il maggiore rischio di sviluppare insufficienza cardiaca (per es. edema polmonare)

Interruzione della terapia
La dose di INOmax non deve essere interrotta repentinamente, poiché si rischia di far aumentare la pressione arteriosa polmonare (PAP) e/o peggiorare l'ossigenazione del sangue (PaO_2). Un deterioramento dell'ossigenazione ed un aumento della PAP possono insorgere anche in neonati senza una risposta evidente ad INOmax. L'interruzione graduale della terapia con l'ossido di azoto deve essere effettuata con cautela. Nel caso di pazienti trasportati in altre strutture per ulteriori trattamenti, che hanno bisogno di continuare l'inalazione di ossido nitrico, devono essere adottati dei provvedimenti al fine di assicurare la fornitura continua di ossido nitrico per inalazione durante il trasporto. Il medico deve avere accesso ad un sistema di erogazione di riserva per l'ossido di azoto accanto al letto del paziente.

Formazione di metaemoglobina
Gran parte dell'ossido di azoto da inalazione viene assorbito per via sistemica. I prodotti finali dell'ossido di azoto che entrano nella circolazione sistemica sono prevalentemente metaemoglobina e nitrato. Le concentrazioni di metaemoglobina nel sangue devono essere monitorate (vedere paragrafo 4.2).

Formazione di NO_2
L'NO_2 si forma rapidamente all'interno di miscele gassose contenenti ossido di azoto e O_2 e in tal modo può causare infiammazione e lesioni a carico delle vie respiratorie. La dose di ossido di azoto deve essere ridotta se la concentrazione dell'ossido di azoto supera 0,5 ppm.

Effetti sulle piastrine
Nei modelli animali è stato dimostrato che l'ossido di azoto può interagire con l'emostasi, e quindi aumentare il tempo di sanguinamento. I dati negli adulti umani sono contraddittori e non è stato dimostrato alcun aumento delle complicanze emorragiche in studi randomizzati e controllati effettuati su neonati a termine e prematuri affetti da insufficienza respiratoria ipossica.

Durante la somministrazione di INOmax per più di 24 ore a pazienti con anomalie funzionali o quantitative delle piastrine, un basso fattore di coagulazione o sottoposti a trattamenti anticoagulanti, è raccomandato il monitoraggio regolare dell'emostasi e la misurazione del tempo di sanguinamento.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.
Sulla base dei dati disponibili, un'interazione clinicamente significativa con altri medicinali utilizzati nel trattamento dell'insufficienza respiratoria ipossica non può essere esclusa. Vi è la possibilità di un effetto aggiuntivo con INOmax nell'aumentare il rischio della metaemoglobinemia, nel caso di sostanze donatrici di ossido di azoto, compresi il nitroprussiato di sodio e la nitroglicerina. INOmax è stato somministrato in modo sicuro insieme a tolazolina, dopamina, dobutamina, steroidi, surfattanti e ventilazione ad alta frequenza.

L'uso combinato con altri vasodilatori (per es. sildenafil) non è stato ampiamente studiato. I dati disponibili suggeriscono effetti aggiuntivi su circolazione centrale, pressione arteriosa polmonare e prestazioni del ventricolo destro. L'associazione di ossido di azoto per inalazione con altri vasodilatatori agenti sui sistemi GMP ciclico o AMP ciclico, deve essere fatta con cautela.

Vi è un rischio superiore di formazione di metaemoglobina se i farmaci che aumentano le concentrazioni di metaemoglobina vengono somministrati unitamente all'ossido di azoto (es. gli alchilnitrati ed i solfonammidi). Le sostanze che aumentano i livelli di metaemoglobina devono essere utilizzate con cautela durante la terapia con ossido di azoto per inalazione. La prilocaina, somministrata per via orale, parenterale o topica, può provocare metaemoglobinemia. Si raccomanda cautela quando INOmax viene somministrato contemporaneamente a medicinali contenenti prilocaina.

In presenza di ossigeno, l'ossido di azoto viene rapidamente ossidato in derivati che sono tossici per l'epitelio bronchiale e la membrana alveolo-capillare. Il biossido di azoto (NO_2) è la sostanza principale che viene formata e può causare infiammazione e danni alle vie aeree. Sono anche presenti risultati sugli animali che suggeriscono un incremento della suscettibilità alle infezioni delle vie aeree nell'esposizione a livelli ridotti di NO_2. Durante il trattamento con l'ossido di azoto la concentrazione di NO_2 deve essere < 0,5 ppm nel range posologico dell'ossido di azoto < 20 ppm. Se in qualsiasi momento la concentrazione di NO_2 supera 1 ppm, deve essere ridotta immediatamente la dose di ossido di azoto. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sul monitoraggio dell'NO_2.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso dell'ossido d'azoto in donne in gravidanza. Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Non è noto se l'ossido di azoto venga escreto nel latte umano.

INOmax non deve essere usato durante la gravidanza o l'allattamento.

Non sono stati effettuati studi di fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza
La sospensione repentina della somministrazione di ossido di azoto per inalazione può causare reazioni di rebound, diminuzione dell'ossigenazione e incremento della pressione centrale, con conseguente diminuzione della pressione sanguigna sistemica. La reazione di rebound è la reazione

avversa più comunemente correlata all'uso clinico di INOmax; può essere osservata sia nel primo periodo sia in tempi più avanzati della terapia.

In uno studio clinico (NINOS) i gruppi di trattamento erano simili nell'insorgenza e la severità di emorragia intracranica, emorragia di IV grado, leucomalacia periventricolare, infarto cerebrale, convulsioni necessitanti terapia anticonvulsiva, emorragia polmonare o gastrointestinale.

Tabella delle reazioni avverse
La tabella sottostante riporta le reazioni avverse (ADR) segnalate con l'uso di INOmax e derivate dalla sperimentazione CINRGI su 212 neonati o dall'esperienza post-marketing nei neonati (<1 mese di età). La frequenza riportata è categorizzata secondo la convenzione seguente: molto comuni (≥1/10), comuni (da ≥1/100 a <1/10), non comuni (da ≥1/1.000 a <1/100), rare (da ≥1/10.000 a <1/1.000), molto rare (<1/10.000), non note (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	**Molto comune**	**Comune**	**Non comune**	**Rara**	**Molto rara**	**Non nota**
Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia[a]	-	Metemoglobinemia[a]	-	-	-
Patologie cardiache	-	-	-	-	-	Bradicardia[b] (in seguito all'interruzione improvvisa della terapia)
Patologie vascolari	-	Ipotensione[a,b,d]	-	-	-	-
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	-	Atelettasia[a]	-	-	-	Ipossia [b,d] Dispnea[c] Fastidio al torace[c] Gola secca[c]
Patologie del sistema nervoso	-	-	-	-	-	Cefalea[c] Capogiri[c]

a: Individuata nella sperimentazione clinica
b: Individuata nell'esperienza post-marketing
c: Individuata nell'esperienza post-marketing, riscontrata da personale sanitario in seguito all'esposizione accidentale
d: Dati di sorveglianza di sicurezza post-marketing (PMSS), effetti associati ad interruzione improvvisa del medicinale, e/o danni nel sistema di trasporto del gas. A seguito di un' improvvisa interruzione della terapia con ossido di azoto sono state descritte reazioni di reboud quali vasocostrizione polmonare intensificata ed ipossia, che provocano collasso cardiovascolare.

Descrizione di reazioni indesiderate selezionate
La terapia con ossido di azoto per inalazione può causare un aumento della metaemoglobina.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio di INOmax si noteranno aumentati livelli di metaemoglobina e di NO_2. Elevati livelli di NO_2 possono causare lesioni polmonari acute. Gli aumenti di metaemoglobinemia riducono la capacità di erogazione di ossigeno della circolazione. Negli studi clinici, i livelli di NO_2 > 3 ppm o i livelli di metaemoglobina > 7% sono stati trattati riducendo la dose di INOmax, oppure interrompendo del tutto il trattamento con INOmax.

La metaemoglobinemia che non si risolve in seguito alla riduzione o l'interruzione della terapia può essere trattata con infusione endovenosa di vitamina C o di blu di metilene, oppure con trasfusione ematica, a seconda della situazione clinica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri prodotti per il sistema respiratorio, codice ATC R07AX01.

L'ossido di azoto è un composto prodotto da molte cellule dell'organismo. Rilassa la muscolatura vascolare liscia legandosi alla frazione ematinica della guanilato ciclasi citosolica, attivando la guanilato ciclasi ed aumentando i livelli intracellulari di guanosina ciclica 3',5'-monofosfato, che a sua volta induce la vasodilatazione. Quando viene inalato, l'ossido di azoto produce vasodilatazione polmonare selettiva.

INOmax sembra far aumentare la pressione parziale dell'ossigeno arterioso (PaO2) dilatando i vasi polmonari nelle parti meglio ventilate del polmone e ridistribuendo il sangue polmonare allontanandolo dalle parti dei polmoni con un basso rapporto ventilazione/perfusione (V/Q) verso le parti che mostrano un rapporto normale.

L'ipertensione polmonare persistente nei neonati (PPHN) insorge come difetto primario dello sviluppo o come condizione secondaria ad altre patologie quali sindrome di aspirazione del meconio (MAS), polmonite, sepsi, malattia delle membrane ialine, ernia congenita del diaframma (CDH) ed ipoplasia polmonare. In tali condizioni, la resistenza vascolare polmonare (PVR) è alta, e ciò risulta in ipossiemia secondaria alla deviazione da destra a sinistra del sangue attraverso il dotto arterioso pervio ed il forame ovale. Nei neonati affetti da PPHN, INOmax migliora l'ossigenazione (come dimostrato da aumenti significativi della PaO_2).

L'efficacia di INOmax è stata studiata in neonati a termine e prematuri affetti da insufficienza respiratoria ipossica, risultante da svariate eziologie.

Nel trial NINOS 235 neonati con insufficienza respiratoria ipossica sono stati randomizzati per la somministrazione di 100% O_2 con (n=114) o senza (n=121) ossido di azoto. In gran parte dei casi la concentrazione iniziale era di 20 ppm, con la riduzione graduale della dose per quanto possibile e con una durata media di esposizione pari a 40 ore. L'obiettivo di questo trial in doppio cieco, randomizzato e controllato verso placebo era determinare se l'ossido d'azoto inalato avrebbe ridotto il numero delle morti e/o l'avvio dell'ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO). I neonati con risposta parziale a 20 ppm sono stati valutati per la risposta a 80 ppm di ossido d'azoto o di gas di controllo. L'incidenza combinata di morte e/o avvio di ECMO (ossia l'endpoint primario definito prospettivamente) ha mostrato un vantaggio significativo per il gruppo trattato con ossido di azoto (46% verso 64%, p=0,006). I dati suggeriscono inoltre l'assenza di ulteriori benefici con la somministrazione della dose superiore di ossido d'azoto. Gli eventi indesiderati si sono manifestati con incidenza simile in entrambi i gruppi. Gli esami di follow-up a 18-24 mesi di età sono risultati simili fra i due gruppi, dal punto di vista delle valutazioni dello sviluppo mentale, motorio,

audiologico e neurologico.

Nel trial CINRGI 186 neonati a termine e prematuri con insufficienza respiratoria ipossica e senza ipoplasia del polmone sono stati randomizzati alla somministrazione di INOmax (n=97) oppure gas di azoto (placebo; n=89), con una dose iniziale di 20 ppm ridotta gradualmente a 5 ppm entro 4-24 ore e con una durata media dell'esposizione pari a 44 ore. L'endpoint primario definito prospettivamente era la somministrazione di ECMO. Un numero significativamente minore di neonati nel gruppo di INOmax ha richiesto ECMO, rispetto al gruppo del placebo (31% contro 57%, p<0,001). Il gruppo di INOmax presentava un'ossigenazione di gran lunga migliore, come misurata da PaO_2, OI e gradiente alveolo-arterioso (p<0,001 per tutti i parametri). Dei 97 pazienti trattati con INOmax, 2 (2%) sono stati ritirati dallo studio a causa di livelli di metaemoglobina >4%. La frequenza e il numero di eventi indesiderati sono risultati simili per entrambi i gruppi di studio.

Nei pazienti sottoposti ad intervento cardiochirurgico si riscontra spesso un aumento della pressione arteriosa polmonare a causa della vasocostrizione polmonare. L'ossido di azoto per inalazione ha dimostrato di ridurre selettivamente la resistenza vascolare polmonare e di ridurre l'aumento della pressione arteriosa polmonare. Ciò può aumentare la frazione di eiezione ventricolare destra. A loro volta questi effetti migliorano la circolazione sanguigna e l'ossigenazione nella circolazione polmonare.

Nel trial INOT27, 795 neonati pretermine (GA<29 settimane) con insufficienza respiratoria ipossica sono stati randomizzati alla somministrazione di INOmax (n=395) con una dose di 5 ppm oppure gas di azoto (placebo n=400), iniziando entro le prime 24 ore di vita e con trattamento di almeno 7 giorni, fino a 21 giorni. L'esito primario, degli endpoint di efficacia combinati di decesso o Displasia Bronco Polmonare (BPD) a 36 settimane GA, non era significativamente diverso tra i gruppi, anche con una regolazione dell'età gestionale come covariata (p = 0.40), o peso alla nascita come covariata (p = 0.41). L'insorgenza generale di Emorragia IntraVentricolare (IVH) era 114 (28,9%) tra i sottoposti a trattamento iNO rispetto a 91 (22,9%) tra i neonati di controllo. Il numero generale dei decessi alla settimana 36 era leggermente maggiore nel gruppo iNO; 53/395 (13,4%) comparato al controllo 42/397 (10,6%). Il trial INOT25, che studiava gli effetti dell'iNO nei neonati prematuri ipossici, non ha dimostrato miglioramenti nella sopravvivenza senza BDP. Tuttavia, in questo studio non è stata osservata alcuna differenza nell'incidenza di IVH o decesso. Lo studio BALLR1, che valutava anch'esso gli effetti dell'iNO nei neonati prematuri, ma che iniziava l'iNO a 7 giorni e in una dose da 20 ppm, ha riscontrato un aumento significativo dei neonati vivi senza BPD alla settimana gestazionale 36, 121 (45%) contro 95 (35,4%) p<0,028. In questo studio non sono stati osservati segni di aumento degli effetti avversi.

L'ossido di azoto reagisce chimicamente con l'ossigeno, formando biossido di azoto.

L'ossido di azoto possiede un elettrone non accoppiato che rende la molecola reattiva. Nel tessuto biologico, l'ossido di azoto può formare il perossinitrato con superossido (O_2), un composto instabile che può arrecare danni tramite un'ulteriore ossidoriduzione. Inoltre, l'ossido di azoto è affine alle metalloproteine e può anche reagire con i gruppi sulfidrilici nelle proteine per formare i composti nitrosilici. L'importanza clinica della reattività chimica dell'ossido di azoto sui tessuti è sconosciuta. Gli studi mostrano che l'ossido di azoto dà adito ad effetti farmacodinamici polmonari anche in concentrazioni di solo 1 ppm all'interno delle vie respiratorie.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha esonerato dall'obbligo di sottoporre i risultati degli studi con INOmax in tutti i sottoinsiemi di popolazione pediatrica per ipertensione polmonare persistente. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Sono stati condotti studi in adulti sulla farmacocinetica dell'ossido di azoto. L'ossido di azoto viene assorbito sistemicamente dopo l'inalazione. La maggior parte attraversa la rete capillare polmonare, dove si unisce all'emoglobina che è saturata di ossigeno dal 60 al 100%. A tale livello di saturazione

di ossigeno, l'ossido di azoto si unisce prevalentemente all'ossiemoglobina per produrre la metaemoglobina ed il nitrato. A bassi livelli di saturazione di ossigeno, l'ossido di azoto può unirsi alla desossiemoglobina per formare temporaneamente la nitrossilemoglobina, che viene convertita in ossidi di azoto e metaemoglobina quando esposta ad ossigeno. L'ossido di azoto può, all'interno del sistema polmonare, unirsi all'ossigeno ed all'acqua per produrre rispettivamente il biossido di azoto ed il nitrito, che interagiscono con l'ossiemoglobina per formare la metaemoglobina ed il nitrato. In tal modo, i prodotti finali dell'ossido di azoto che entrano nella circolazione sistemica sono prevalentemente la metaemoglobina ed il nitrato.

La concentrazione della metaemoglobina è stata studiata in funzione del tempo e della concentrazione di esposizione di ossido di azoto nei neonati affetti da insufficienza respiratoria. Le concentrazioni di metaemoglobina aumentano nelle prime 8 ore di esposizione all'ossido di azoto. I livelli medi di metaemoglobina sono rimasti inferiori all'1% nel gruppo placebo e nei gruppi INOmax 5 ppm e 20 ppm, ma hanno raggiunto quasi il 5% nel gruppo INOmax 80 ppm. Livelli di metaemoglobina > 7% sono stati solo raggiunti nei pazienti che assumevano 80 ppm, che rappresentavano il 35% del gruppo. Il tempo medio per raggiungere il picco di metaemoglobina era 10 ± 9 (D.S.) ore (media, 8 ore) in questi 13 pazienti, ma un paziente non ha superato il 7% fino a 40 ore.

Il nitrato è stato identificato come il metabolita predominante dell'ossido di azoto escreto nell'urina e rappresenta > 70% della dose inalata di ossido di azoto. I reni eliminano il nitrato dal plasma ad un tasso prossimo al tasso di filtrazione glomerulare.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nel corso di studi non clinici sono stati osservati effetti solo a esposizioni considerate sufficientemente al disopra del livello massimo di esposizione umana, di scarsa rilevanza per gli scopi clinici.

La tossicità acuta è associata all'anossia causata da elevati livelli di metaemoglobina.

L'ossido di azoto è risultato genotossico in alcuni test. Non vi è stata apparente evidenza di effetti cancerogeni a seguito di esposizioni per inalazione alla dose raccomandata (20 ppm) nei ratti per 20 h/giorno per un periodo massimo di due anni. Esposizioni maggiori non sono state investigate.

Non sono stati condotti studi sulla tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Azoto

6.2 Incompatibilità

In presenza di ossigeno, NO forma rapidamente NO_2 (vedere paragrafo 4.5).

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Osservare tutte le regole pertinenti alla manipolazione dei recipienti sotto pressione.

Conservare le bombole di gas in interni, in ambienti ben ventilati, oppure in esterni, in rimesse ventilate e protetti dalla pioggia e dall'esposizione alla luce solare diretta.

Proteggere le bombole di gas da urti, caduta, ossidazione e materiali infiammabili, umidità, sorgenti di calore o di accensione.

Conservazione nel reparto di farmacia
Conservare le bombole in un luogo aerato, pulito e chiuso a chiave, riservato esclusivamente alla conservazione di gas medicinali. All'interno di questo locale, assegnare un'area separata per la conservazione delle bombole di ossido d'azoto.

Conservazione nel reparto di medicina
Collocare la bombola in un sito attrezzato, con materiale appropriato onde tenere la bombola in posizione verticale.

Trasporto delle bombole di gas
Trasportare le bombole di gas con materiale appropriato, onde proteggerle dal rischio di urti e cadute. Durante i trasferimenti intraospedalieri o interospedalieri dei pazienti trattati con INOmax, fissare le bombole di gas per riporle e tenerle in verticale e per evitare il rischio di caduta o di inopportuna variazione del volume erogato. Prestare particolare attenzione anche al fermo del regolatore della pressione, per escludere il rischio di guasti accidentali.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bombole di gas in alluminio da 2 litri e da 10 litri (identificazione con ogiva di color acquamarina e corpo di colore bianco), riempite a una pressione di 155 bar e provviste di valvola a pressione positiva (residua) in acciaio inossidabile con specifica connessione di efflusso.

Dimensioni delle confezioni:
bombola di gas in alluminio da 2 litri,
bombola di gas in alluminio da 10 litri.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per l'uso/la manipolazione di INOmax
Quando si collega la bombola di INOmax al sistema di erogazione, accertarsi sempre che la concentrazione della bombola sia la stessa per cui il sistema è configurato.

Per evitare qualsiasi incidente, attenersi scrupolosamente alle istruzioni sotto elencate:
- controllare che il materiale versi in buone condizioni prima di usarlo;
- fissare le bombole di gas per riporle ed evitare il rischio di cadute;
- non aprire con forza la valvola;
- se la valvola sulla bombola di gas non è protetta da una calottina o un involucro, non usarla;
- utilizzare una connessione specifica, provvista di filetto 30 mm e realizzata per l'uso medicale, conforme alla norma ISO 5145, e inoltre un regolatore della pressione che consenta una pressione almeno pari a 1,5 volte la pressione massima di esercizio (155 bar) della bombola di gas;
- espellere dal regolatore della pressione tutta la miscela di azoto - ossido di azoto prima di ogni impiego, per prevenire la possibile inalazione di NO_2;
- non riparare una valvola difettosa;
- non stringere un regolatore della pressione usando pinze, altrimenti si rischia di schiacciare la guarnizione.

Tutti gli apparecchi, compresi connettori, tubi e circuiti, usati nell'erogazione dell'ossido di azoto, devono essere realizzati in materiali compatibili con il gas. Dal punto di vista della corrosione, il sistema di erogazione può essere ripartito in due zone: 1) dalla valvola della bombola di gas

all'umidificatore (gas secco) e 2) dall'umidificatore al punto di efflusso (gas umido che può contenere NO_2). I test mostrano che è possibile usare le miscele di ossido di azoto secco insieme a gran parte dei materiali. Tuttavia, la presenza di biossido di azoto e di umidità crea un'atmosfera aggressiva. Pertanto, dei materiali metallici da costruzione si consiglia esclusivamente l'acciaio inossidabile. I polimeri esaminati e risultati idonei per l'uso nei sistemi di somministrazione per l'ossido di azoto includono polietilene (PE) e polipropilene (PP). Non devono essere usati gomma butile, poliammide o poliuretano. Sono stati utilizzati estesamente politrifluorocloroetilene, copolimero di esafluoropropene-vinilidene e politetrafluoroetilene, insieme all'ossido di azoto puro e ad altri gas corrosivi. Questi materiali venivano considerati inerti al punto tale da non richiedere alcun test.

È vietato installare un sistema di condotti per l'ossido di azoto con stazione di erogazione di bombole, rete fissa e unità terminali.

In generale, non sussiste la necessità di evacuare il gas in eccesso, ma la qualità dell'aria nell'ambiente di lavoro deve comunque essere valutata e le concentrazioni in tracce di NO o NO_2/NOx non devono superare i limiti di esposizione professionale nazionali. L'esposizione accidentale di personale ospedaliero a INOmax è stata associata ad eventi avversi (vedere paragrafo 4.8).

Istruzioni per lo smaltimento della bombola di gas
Quando la bombola di gas è vuota non deve essere smaltita. Le bombole di gas vuote verranno prelevate dal fornitore.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Linde Healthcare AB
SE-181 81 Lidingö
Svezia

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/194/001, EU/1/01/194/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 01/08/2001
Rinnovo dell'autorizzazione: 01/06/2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

MM/AAAA

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali : http://www.ema.europa.eu/.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

INOmax 800 ppm mol/mol gas per inalazione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ossido di azoto (NO) 800 ppm mol/mol.

Una bombola di gas da 2 litri riempita a una pressione assoluta di 155 bar fornisce 307 litri di gas alla pressione di 1 bar a 15 ºC
Una bombola di gas da 10 litri riempita a una pressione assoluta di 155 bar fornisce 1535 litri di gas alla pressione di 1 bar a 15 ºC.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Gas per inalazione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

INOmax, unitamente a supporto ventilatorio e ad altri principi attivi idonei, è indicato:

- per il trattamento di neonati di 34 settimane di gestazione o più, affetti da insufficienza respiratoria ipossica associata ad evidenza clinica o ecocardiografica di ipertensione polmonare, onde migliorare l'ossigenazione e ridurre la necessità di usare un ossigenatore extracorporeo a membrana.
- come parte del trattamento di ipertensione polmonare peri- e post-operatoria negli adulti e nei neonati, lattanti, bambini ed adolescenti di età compresa tra 0 e 17 anni in concomitanza con intervento cardiochirurgico, onde ridurre selettivamente la pressione polmonare arteriosa e migliorare la funzionalità ventricolare destra e l'ossigenazione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Ipertensione polmonare persistente nel neonato (PPHN)

La prescrizione dell'ossido di azoto deve andare soggetta alla supervisione di un medico esperto in terapia intensiva neonatale. La prescrizione va limitata alle sole unità neonatali che abbiano ricevuto adeguato addestramento nell'uso dei sistemi di erogazione per ossido di azoto. INOmax deve essere somministrato solo in base alla prescrizione di un neonatologo.

INOmax deve essere usato nei neonati ventilati per cui si preveda la necessità di un supporto per più di 24 ore. INOmax deve essere usato solo dopo aver ottimizzato il supporto respiratorio. Ciò include l'ottimizzazione del volume corrente/pressioni e il rafforzamento polmonare (surfattante, ventilazione ad alta frequenza e pressione positiva di fine espirazione).

Ipertensione polmonare associata a cardiochirurgia

La prescrizione di ossido di azoto deve essere controllata da un medico esperto in anestesia cardiotoracica e terapia intensiva. La prescrizione deve limitarsi a quelle unità cardiotoraciche che abbiano ricevuto adeguato addestramento nell'uso dei sistemi di erogazione per ossido di azoto. INOmax deve essere somministrato solo in base alla prescrizione dell'anestesista o del medico di terapia intensiva.

Posologia

Ipertensione polmonare persistente nel neonato (PPHN)

La dose massima raccomandata di INOmax è 20 ppm e non si deve superare tale dose. Nei trial clinici registrativi, la dose iniziale era di 20 ppm. Iniziando il più presto possibile ed entro 4-24 ore dall'inizio della terapia, la dose dovrebbe essere ridotta a 5 ppm, sempre che vi sia adeguata ossigenazione arteriosa a questa dose inferiore. Mantenere la terapia con ossido di azoto inalato a 5 ppm fino ad avere un miglioramento nell'ossigenazione del neonato, affinché la FiO2 (frazione di aria inspirata) sia < 0,60.

È possibile continuare il trattamento per fino a 96 ore, oppure fino a quando la desaturazione di fondo dell'ossigeno si sia risolta ed il neonato si presenti in condizioni tali da rendere possibile la cessazione graduale della terapia con INOmax. La durata della terapia varia, ma normalmente non supera i quattro giorni. In casi di mancata risposta all'ossido di azoto inalato, vedere paragrafo 4.4.

Interruzione graduale della terapia

I tentativi di interrompere gradualmente la terapia con INOmax devono essere fatti dopo aver ridotto sostanzialmente il supporto con ventilatore, oppure dopo 96 ore di terapia. Se si decide di interrompere la terapia con ossido di azoto inalato, ridurre la dose a 1 ppm per 30 minuti – un'ora. Se non si notano cambiamenti nell'ossigenazione durante il periodo di somministrazione di INOmax a 1 ppm, aumentare del 10% la FiO_2, sospendere INOmax e monitorare attentamente il neonato per rilevare eventuali segni di ipossiemia. Se l'ossigenazione scende più del 20%, riprendere la terapia con INOmax a 5 ppm e considerare nuovamente l'interruzione dopo 12 – 24 ore. I neonati nei quali non sia possibile interrompere gradualmente la terapia con INOmax entro 4 giorni, devono essere sottoposti ad attenti esami diagnostici per escludere la presenza di altre patologie.

Ipertensione polmonare associata a cardiochirurgia

INOmax deve essere usato solamente dopo ottimizzazione dell'assistenza conservativa. Nei trial clinici INOmax è stato somministrato insieme ad altri regimi di trattamento standard in ambiente peri-operatorio, compresi medicinali inotropici e vasoattivi. INOmax deve essere somministrato sotto stretto monitoraggio di emodinamica e ossigenazione.

Neonati, lattanti, bambini ed adolescenti di età compresa tra 0 e 17 anni:

La dose iniziale di ossido di azoto inalato è pari a 10 ppm (parti per milione) di gas inalato. La dose si può aumentare fino a 20 ppm se il dosaggio inferiore non ha prodotto effetti clinici sufficienti. Deve essere somministrato il dosaggio minimo efficace e la dose deve essere ridotta gradualmente a 5 ppm, a patto che con questo dosaggio inferiore la pressione polmonare arteriosa e l'ossigenazione arteriosa sistemica restino adeguate.

I dati clinici a sostegno della dose suggerita nell'intervallo di età 12-17 anni sono limitati.

Adulti

La dose iniziale di ossido di azoto inalato è pari a 20 ppm (parti per milione) di gas inalato. La dose si può aumentare fino a 40 ppm se il dosaggio inferiore non ha prodotto effetti clinici sufficienti. Deve essere somministrato il dosaggio minimo efficace e la dose deve essere ridotta gradualmente a 5 ppm a patto che la pressione polmonare arteriosa e l'ossigenazione arteriosa sistemica restino adeguate con questo dosaggio inferiore.

Gli effetti dell'ossido di azoto inalato sono rapidi, la riduzione della pressione polmonare arteriosa e il miglioramento dell'ossigenazione si manifestano entro 5-20 minuti. In caso di reazione insufficiente, la dose può essere riconsiderata dopo un minimo di 10 minuti.

In assenza di effetti fisiologici benefici dopo un ciclo terapeutico di 30 minuti occorre prendere in considerazione l'interruzione del trattamento.

Il trattamento si può iniziare in qualunque momento durante il ciclo peri-operatorio per abbassare la pressione polmonare. Negli studi clinici il trattamento è stato spesso iniziato prima della separazione da bypass cardiopolmonare. L'NO inalato è stato somministrato per periodi massimi di 7 giorni in ambiente peri-operatorio, ma i tempi di trattamento generali sono di 24 -48 ore.

Interruzione graduale
I tentativi di interruzione graduale di INOmax devono essere iniziati appena stabilizzata l'emodinamica insieme all'interruzione di ventilatore e supporto inotropico. L'interruzione della terapia di ossido di azoto inalato deve essere effettuata gradualmente. La dose deve essere ridotta gradualmente a 1 ppm per 30 minuti sotto stretta osservazione della pressione sistemica e centrale, e quindi interrotta.
Il tentativo di interruzione graduale deve essere effettuato almeno ogni 12 ore quando il paziente è stabile con un basso dosaggio di INOmax.

Una riduzione troppo rapida della terapia di ossido di azoto inalato comporta il rischio di un aumento rebound della pressione arteriosa polmonare con conseguente instabilità circolatoria.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di INOmax nei neonati prematuri con meno di 34 settimane di gestazione non è ancora stata determinata. I dati correntemente disponibili sono riportati nel paragrafo 5.1, ma non è possibile fare raccomandazioni o indicare una posologia.

Modo di somministrazione
Per uso endotracheobronchiale.

L'ossido di azoto viene erogato al paziente tramite ventilazione meccanica, dopo diluizione con una miscela di ossigeno/aria, con l'ausilio di un sistema di erogazione per ossido d'azoto di tipo approvato (corredato da marchio CE). Prima dell'inizio della terapia, durante la preparazione, accertarsi che le impostazioni del dispositivo siano conformi alla concentrazione del gas nel cilindro.

Il sistema di erogazione deve fornire una concentrazione costante di INOmax inalato, a prescindere dal ventilatore. In presenza di ventilatore per neonati a flusso continuo, questo potrebbe essere possibile infondendo un basso flusso di INOmax nell'arto inspiratorio del circuito del ventilatore. La ventilazione neonatale a flusso intermittente può andare associata a punte nella concentrazione di ossido d'azoto. Il sistema di erogazione per l'ossido d'azoto usato per la ventilazione a flusso intermittente deve quindi essere di tipo adeguato onde evitare punte nella concentrazione di ossido d'azoto.

La concentrazione inspirata di INOmax deve essere misurata di continuo all'interno dell'arto inspiratorio del circuito vicino al paziente. È anche necessario misurare la concentrazione di biossido di azoto (NO_2) e la FiO_2, al medesimo sito, utilizzando apparecchi di monitoraggio calibrati ed omologati con il marchio CE. Per la sicurezza del paziente si devono impostare appropriati allarmi per INOmax (± 2 ppm della dose prescritta), NO_2 (1 ppm) e FiO_2 (± 0,05). La pressione della bombola di gas di INOmax deve essere visualizzata per consentire una pronta sostituzione della bombola di gas senza alcuna perdita inavvertita di terapia. Bombole di gas di riserva devono essere disponibili onde permettere la sollecita sostituzione e la terapia con INOmax deve essere disponibile per la ventilazione manuale, ad es. in caso di aspirazione, trasporto del paziente e rianimazione.

Nell'eventualità di guasto del sistema o di interruzione della corrente elettrica, è necessario disporre di un'alimentazione con batteria di riserva e di un sistema di erogazione di riserva per l'ossido di azoto. L'alimentazione per gli apparecchi di monitoraggio deve essere indipendente dalla funzione del dispositivo di erogazione.

Il limite superiore di esposizione (esposizione media) all'ossido di azoto da parte del personale, così come definito dalla legislazione per i lavoratori, è 25 ppm per 8 ore (30 mg/m^3) nella maggior parte dei paesi del mondo, mentre il limite corrispondente per l'NO_2 è 2-3 ppm (4-6 mg/m^3).

Addestramento per la somministrazione

Gli elementi fondamentali da trattare nell'addestramento del personale ospedaliero sono elencati qui sotto.

Predisposizione e collegamenti corretti
- Collegamenti alla bombola di gas e al circuito respiratorio del ventilatore del paziente.

Funzionamento
- Procedura con lista di controllo prima dell'uso (una serie di stadi necessari immediatamente prima di avviare la terapia in ciascun paziente, a garanzia del corretto funzionamento del sistema e dell'eliminazione di NO_2 dal sistema stesso)
- Impostazione del dispositivo in base alla corretta concentrazione di ossido d'azoto da somministrare
- Impostazione degli apparecchi di monitoraggio per NO, NO_2 e O_2, per i limiti di allarme di alto e basso livello
- Uso del sistema di erogazione manuale di riserva
- Procedure per la corretta sostituzione delle bombole di gas e per lo spurgo del sistema
- Allarmi per la localizzazione dei guasti
- Calibrazione degli apparecchi di monitoraggio per NO, NO_2 e O_2
- Procedure per il controllo mensile del rendimento del sistema

Monitoraggio della formazione di metaemoglobina (MetHb)
È risaputo che i neonati e i lattanti presentano una minore attività della MetHb reduttasi rispetto agli adulti. Misurare il livello di metaemoglobina entro un'ora dall'inizio della terapia con INOmax, con l'ausilio di un analizzatore in grado di distinguere in modo affidabile l'emoglobina fetale dalla metaemoglobina. Se tale livello è > 2,5%, ridurre la dose di INOmax. È anche possibile considerare la somministrazione di medicinali riducenti come il blu di metilene. Malgrado sia insolito registrare aumenti significativi nei livelli di metaemoglobina se il primo livello è basso, è comunque prudente ripetere le misurazioni della metaemoglobina ogni giorno oppure ogni due giorni.

Negli adulti sottoposti ad intervento cardiochirurgico, il livello di metaemoglobina deve essere misurato entro un'ora dall'inizio della terapia di INOmax. Se la frazione di metaemoglobina sale ad un livello che compromette potenzialmente l'arrivo adeguato dell'ossigeno, la dose di INOmax deve essere ridotta e si può prendere in considerazione la somministrazione di medicinali riducenti, come il blu di metilene.

Monitoraggio della formazione di biossido di azoto (NO_2)
Immediatamente prima dell'erogazione a ciascun paziente, seguire la procedura corretta per eliminare l'NO_2 dal sistema. Mantenere ai minimi livelli possibili la concentrazione di NO_2 e in qualunque caso sempre <0,5 ppm. Se l'NO_2 risulta >0,5 ppm, esaminare il sistema di erogazione per escludere eventuali guasti, ritarare l'analizzatore del NO_2 e ridurre se possibile INOmax e/o FiO_2. Se si nota un cambiamento imprevisto nella concentrazione di INOmax, verificare che il sistema di erogazione non sia guasto e ritarare l'analizzatore.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Neonati con dipendenza nota dallo shunt ematico da destra a sinistra, o da significativo shunt da sinistra a destra.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Risposta inadeguata
Se si ritiene che dopo 4-6 ore dall'inizio della somministrazione di INOmax la risposta clinica sia inadeguata, considerare quanto segue.
Nel caso dei pazienti da trasferire ad un altro ospedale, per prevenire il peggioramento delle loro condizioni con l'interruzione acuta di INOmax, la disponibilità di ossido di azoto durante il trasporto deve essere garantita. Il trattamento di soccorso, incluso il Respiratore Extracorporeo a Membrana (Extra Corporeal Membrane Oxygenation, ECMO) ove disponibile, deve essere considerato in presenza di continuo deterioramento o mancato miglioramento, come definito dai criteri basati sulle circostanze locali.

Popolazioni di pazienti particolari
Nei trial clinici non è stata dimostrata alcuna efficacia nell'uso di ossido di azoto inalato per i pazienti con ernia congenita del diaframma.

Il trattamento con l'ossido di azoto inalato può aggravare l'insufficienza cardiaca in una situazione con shunt da sinistra a destra. Questo è dovuto all'indesiderata vasodilatazione polmonare causata dall'inalazione dell'ossido di azoto, risultante in un ulteriore aumento dell'iperperfusione polmonare preesistente e causando così potenziale insufficienza anterograda o retrograda. Prima di somministrare l'ossido di azoto, si raccomanda pertanto di eseguire un esame ecocardiografico dell'emodinamica centrale oppure di cateterizzare l'arteria polmonare. L'ossido di azoto inalato deve essere usato con attenzione nei pazienti con difetti cardiaci complessi, dove la pressione elevata nell'arteria polmonare è importante per il mantenimento della circolazione.

L'ossido di azoto inalato deve inoltre essere usato con attenzione nei pazienti con funzione ventricolare sinistra compromessa ed elevata pressione capillare polmonare del cuneo (PCWP) dato il maggiore rischio di sviluppare insufficienza cardiaca (per es. edema polmonare)

Interruzione della terapia
La dose di INOmax non deve essere interrotta repentinamente, poiché si rischia di far aumentare la pressione arteriosa polmonare (PAP) e/o peggiorare l'ossigenazione del sangue (PaO_2). Un deterioramento dell'ossigenazione ed un aumento della PAP possono insorgere anche in neonati senza una risposta evidente ad INOmax. L'interruzione graduale della terapia con l'ossido di azoto deve essere effettuata con cautela. Nel caso di pazienti trasportati in altre strutture per ulteriori trattamenti, che hanno bisogno di continuare l'inalazione di ossido nitrico, devono essere adottati dei provvedimenti al fine di assicurare la fornitura continua di ossido nitrico per inalazione durante il trasporto. Il medico deve avere accesso ad un sistema di erogazione di riserva per l'ossido di azoto accanto al letto del paziente.

Formazione di metaemoglobina
Gran parte dell'ossido di azoto da inalazione viene assorbito per via sistemica. I prodotti finali dell'ossido di azoto che entrano nella circolazione sistemica sono prevalentemente metaemoglobina e nitrato. Le concentrazioni di metaemoglobina nel sangue devono essere monitorate (vedere paragrafo 4.2).

Formazione di NO_2
L'NO_2 si forma rapidamente all'interno di miscele gassose contenenti ossido di azoto e O_2 e in tal modo può causare infiammazione e lesioni a carico delle vie respiratorie. La dose di ossido di azoto deve essere ridotta se la concentrazione dell'ossido di azoto supera 0,5 ppm.

Effetti sulle piastrine
Nei modelli animali è stato dimostrato che l'ossido di azoto può interagire con l'emostasi, e quindi aumentare il tempo di sanguinamento. I dati negli adulti umani sono contraddittori e non è stato dimostrato alcun aumento delle complicanze emorragiche in studi randomizzati e controllati effettuati su neonati a termine e prematuri affetti da insufficienza respiratoria ipossica.

Durante la somministrazione di INOmax per più di 24 ore a pazienti con anomalie funzionali o quantitative delle piastrine, un basso fattore di coagulazione o sottoposti a trattamenti anticoagulanti, è raccomandato il monitoraggio regolare dell'emostasi e la misurazione del tempo di sanguinamento.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.
Sulla base dei dati disponibili, un'interazione clinicamente significativa con altri medicinali utilizzati nel trattamento dell'insufficienza respiratoria ipossica non può essere esclusa. Vi è la possibilità di un effetto aggiuntivo con INOmax nell'aumentare il rischio della metaemoglobinemia, nel caso di sostanze donatrici di ossido di azoto, compresi il nitroprussiato di sodio e la nitroglicerina. INOmax è stato somministrato in modo sicuro insieme a tolazolina, dopamina, dobutamina, steroidi, surfattanti e ventilazione ad alta frequenza.

L'uso combinato con altri vasodilatori (per es. sildenafil) non è stato ampiamente studiato. I dati disponibili suggeriscono effetti aggiuntivi su circolazione centrale, pressione arteriosa polmonare e prestazioni del ventricolo destro. L'associazione di ossido di azoto per inalazione con altri vasodilatatori agenti sui sistemi GMP ciclico o AMP ciclico, deve essere fatta con cautela.

Vi è un rischio superiore di formazione di metaemoglobina se i farmaci che aumentano le concentrazioni di metaemoglobina vengono somministrati unitamente all'ossido di azoto (es. gli alchilnitrati ed i solfonammidi). Le sostanze che aumentano i livelli di metaemoglobina devono essere utilizzate con cautela durante la terapia con ossido di azoto per inalazione. La prilocaina, somministrata per via orale, parenterale o topica, può provocare metaemoglobinemia. Si raccomanda cautela quando INOmax viene somministrato contemporaneamente a medicinali contenenti prilocaina.

In presenza di ossigeno, l'ossido di azoto viene rapidamente ossidato in derivati che sono tossici per l'epitelio bronchiale e la membrana alveolo-capillare. Il biossido di azoto (NO_2) è la sostanza principale che viene formata e può causare infiammazione e danni alle vie aeree. Sono anche presenti risultati sugli animali che suggeriscono un incremento della suscettibilità alle infezioni delle vie aeree nell'esposizione a livelli ridotti di NO_2. Durante il trattamento con l'ossido di azoto la concentrazione di NO_2 deve essere < 0,5 ppm nel range posologico dell'ossido di azoto < 20 ppm. Se in qualsiasi momento la concentrazione di NO_2 supera 1 ppm, deve essere ridotta immediatamente la dose di ossido di azoto. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sul monitoraggio dell'NO_2.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso dell'ossido d'azoto in donne in gravidanza. Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Non è noto se l'ossido di azoto venga escreto nel latte umano.

INOmax non deve essere usato durante la gravidanza o l'allattamento.

Non sono stati effettuati studi di fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza
La sospensione repentina della somministrazione di ossido di azoto per inalazione può causare reazioni di rebound, diminuzione dell'ossigenazione e incremento della pressione centrale, con

conseguente diminuzione della pressione sanguigna sistemica. La reazione di rebound è la reazione avversa più comunemente correlata all'uso clinico di INOmax; può essere osservata sia nel primo periodo sia in tempi più avanzati della terapia.

In uno studio clinico (NINOS) i gruppi di trattamento erano simili nell'insorgenza e la severità di emorragia intracranica, emorragia di IV grado, leucomalacia periventricolare, infarto cerebrale, convulsioni necessitanti terapia anticonvulsiva, emorragia polmonare o gastrointestinale.

Tabella delle reazioni avverse
La tabella sottostante riporta le reazioni avverse (ADR) segnalate con l'uso di INOmax e derivate dalla sperimentazione CINRGI su 212 neonati o dall'esperienza post-marketing nei neonati (<1 mese di età). La frequenza riportata è categorizzata secondo la convenzione seguente: molto comuni (≥1/10), comuni (da ≥1/100 a <1/10), non comuni (da ≥1/1.000 a <1/100), rare (da ≥1/10.000 a <1/1.000), molto rare (<1/10.000), non note (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	**Molto comune**	**Comune**	**Non comune**	**Rara**	**Molto rara**	**Non nota**
Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia[a]	-	Metemoglobinemia[a]	-	-	-
Patologie cardiache	-	-	-	-	-	Bradicardia[b] (in seguito all'interruzione improvvisa della terapia)
Patologie vascolari	-	Ipotensione[a,b,d]	-	-	-	-
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	-	Atelettasia[a]	-	-	-	Ipossia[b,d] Dispnea[c] Fastidio al torace[c] Gola secca[c]
Patologie del sistema nervoso	-	-	-	-	-	Cefalea[c] Capogiri[c]

a: Individuata nella sperimentazione clinica
b: Individuata nell'esperienza post-marketing
c: Individuata nell'esperienza post-marketing, riscontrata da personale sanitario in seguito all'esposizione accidentale
d: Dati di sorveglianza di sicurezza post-marketing (PMSS), effetti associati ad interruzione improvvisa del medicinale, e/o danni nel sistema di trasporto del gas. A seguito di un' improvvisa interruzione della terapia con ossido di azoto sono state descritte reazioni di reboud quali vasocostrizione polmonare intensificata ed ipossia, che provocano collasso cardiovascolare.

Descrizione di reazioni indesiderate selezionate
La terapia con ossido di azoto per inalazione può causare un aumento della metaemoglobina.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio di INOmax si noteranno aumentati livelli di metaemoglobina e di NO_2. Elevati livelli di NO_2 possono causare lesioni polmonari acute. Gli aumenti di metaemoglobinemia riducono la capacità di erogazione di ossigeno della circolazione. Negli studi clinici, i livelli di NO_2 > 3 ppm o i livelli di metaemoglobina > 7% sono stati trattati riducendo la dose di INOmax, oppure interrompendo del tutto il trattamento con INOmax.

La metaemoglobinemia che non si risolve in seguito alla riduzione o l'interruzione della terapia può essere trattata con infusione endovenosa di vitamina C o di blu di metilene, oppure con trasfusione ematica, a seconda della situazione clinica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri prodotti per il sistema respiratorio, codice ATC R07AX01.

L'ossido di azoto è un composto prodotto da molte cellule dell'organismo. Rilassa la muscolatura vascolare liscia legandosi alla frazione ematinica della guanilato ciclasi citosolica, attivando la guanilato ciclasi ed aumentando i livelli intracellulari di guanosina ciclica 3',5'-monofosfato, che a sua volta induce la vasodilatazione. Quando viene inalato, l'ossido di azoto produce vasodilatazione polmonare selettiva.

INOmax sembra far aumentare la pressione parziale dell'ossigeno arterioso (PaO_2) dilatando i vasi polmonari nelle parti meglio ventilate del polmone e ridistribuendo il sangue polmonare allontanandolo dalle parti dei polmoni con un basso rapporto ventilazione/perfusione (V/Q) verso le parti che mostrano un rapporto normale.

L'ipertensione polmonare persistente nei neonati (PPHN) insorge come difetto primario dello sviluppo o come condizione secondaria ad altre patologie quali sindrome di aspirazione del meconio (MAS), polmonite, sepsi, malattia delle membrane ialine, ernia congenita del diaframma (CDH) ed ipoplasia polmonare. In tali condizioni, la resistenza vascolare polmonare (PVR) è alta, e ciò risulta in ipossiemia secondaria alla deviazione da destra a sinistra del sangue attraverso il dotto arterioso pervio ed il forame ovale. Nei neonati affetti da PPHN, INOmax migliora l'ossigenazione (come dimostrato da aumenti significativi della PaO_2).

L'efficacia di INOmax è stata studiata in neonati a termine e prematuri affetti da insufficienza respiratoria ipossica, risultante da svariate eziologie.

Nel trial NINOS 235 neonati con insufficienza respiratoria ipossica sono stati randomizzati per la somministrazione di 100% O_2 con (n=114) o senza (n=121) ossido di azoto. In gran parte dei casi la concentrazione iniziale era di 20 ppm, con la riduzione graduale della dose per quanto possibile e con una durata media di esposizione pari a 40 ore. L'obiettivo di questo trial in doppio cieco, randomizzato e controllato verso placebo era determinare se l'ossido d'azoto inalato avrebbe ridotto il numero delle morti e/o l'avvio dell'ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO). I neonati con risposta parziale a 20 ppm sono stati valutati per la risposta a 80 ppm di ossido d'azoto o di gas di controllo. L'incidenza combinata di morte e/o avvio di ECMO (ossia l'endpoint primario definito prospettivamente) ha mostrato un vantaggio significativo per il gruppo trattato con ossido di azoto (46% verso 64%, p=0,006). I dati suggeriscono inoltre l'assenza di ulteriori benefici con la somministrazione della dose superiore di ossido d'azoto. Gli eventi indesiderati si sono manifestati con incidenza simile in entrambi i gruppi. Gli esami di follow-up a 18-24 mesi di età sono risultati simili fra i due gruppi, dal punto di vista delle valutazioni dello sviluppo mentale, motorio, audiologico e neurologico.

Nel trial CINRGI 186 neonati a termine e prematuri con insufficienza respiratoria ipossica e senza ipoplasia del polmone sono stati randomizzati alla somministrazione di INOmax (n=97) oppure gas di azoto (placebo; n=89), con una dose iniziale di 20 ppm ridotta gradualmente a 5 ppm entro 4-24 ore e con una durata media dell'esposizione pari a 44 ore. L'endpoint primario definito prospettivamente era la somministrazione di ECMO. Un numero significativamente minore di neonati nel gruppo di INOmax ha richiesto ECMO, rispetto al gruppo del placebo (31% contro 57%, p<0,001). Il gruppo di INOmax presentava un'ossigenazione di gran lunga migliore, come misurata da PaO_2, OI e gradiente alveolo-arterioso (p<0,001 per tutti i parametri). Dei 97 pazienti trattati con INOmax, 2 (2%) sono stati ritirati dallo studio a causa di livelli di metaemoglobina >4%. La frequenza e il numero di eventi indesiderati sono risultati simili per entrambi i gruppi di studio.

Nei pazienti sottoposti ad intervento cardiochirurgico si riscontra spesso un aumento della pressione arteriosa polmonare a causa della vasocostrizione polmonare. L'ossido di azoto per inalazione ha dimostrato di ridurre selettivamente la resistenza vascolare polmonare e di ridurre l'aumento della pressione arteriosa polmonare. Ciò può aumentare la frazione di eiezione ventricolare destra. A loro volta questi effetti migliorano la circolazione sanguigna e l'ossigenazione nella circolazione polmonare.

Nel trial INOT27, 795 neonati pretermine (GA<29 settimane) con insufficienza respiratoria ipossica sono stati randomizzati alla somministrazione di INOmax (n=395) con una dose di 5 ppm oppure gas di azoto (placebo n=400), iniziando entro le prime 24 ore di vita e con trattamento di almeno 7 giorni, fino a 21 giorni. L'esito primario, degli endpoint di efficacia combinati di decesso o Displasia Bronco Polmonare (BPD) a 36 settimane GA, non era significativamente diverso tra i gruppi, anche con una regolazione dell'età gestionale come covariata (p = 0.40), o peso alla nascita come covariata (p = 0.41). L'insorgenza generale di Emorragia IntraVentricolare (IVH) era 114 (28,9%) tra i sottoposti a trattamento iNO rispetto a 91 (22,9%) tra i neonati di controllo. Il numero generale dei decessi alla settimana 36 era leggermente maggiore nel gruppo iNO; 53/395 (13,4%) comparato al controllo 42/397 (10,6%). Il trial INOT25, che studiava gli effetti dell'iNO nei neonati prematuri ipossici, non ha dimostrato miglioramenti nella sopravvivenza senza BPD. Tuttavia, in questo studio non è stata osservata alcuna differenza nell'incidenza di IVH o decesso. Lo studio BALLR1, che valutava anch'esso gli effetti dell'iNO nei neonati prematuri, ma che iniziava l'iNO a 7 giorni e in una dose da 20 ppm, ha riscontrato un aumento significativo dei neonati vivi senza BPD alla settimana gestazionale 36, 121 (45%) contro 95 (35,4%) p<0,028. In questo studio non sono stati osservati segni di aumento degli effetti avversi.

L'ossido di azoto reagisce chimicamente con l'ossigeno, formando biossido di azoto.

L'ossido di azoto possiede un elettrone non accoppiato che rende la molecola reattiva. Nel tessuto biologico, l'ossido di azoto può formare il perossinitrato con superossido (O_2), un composto instabile che può arrecare danni tramite un'ulteriore ossidoriduzione. Inoltre, l'ossido di azoto è affine alle metalloproteine e può anche reagire con i gruppi sulfidrilici nelle proteine per formare i composti nitrosilici. L'importanza clinica della reattività chimica dell'ossido di azoto sui tessuti è sconosciuta. Gli studi mostrano che l'ossido di azoto dà adito ad effetti farmacodinamici polmonari anche in concentrazioni di solo 1 ppm all'interno delle vie respiratorie.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha esonerato dall'obbligo di sottoporre i risultati degli studi con INOmax in tutti i sottoinsiemi di popolazione pediatrica per ipertensione polmonare persistente. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Sono stati condotti studi in adulti sulla farmacocinetica dell'ossido di azoto. L'ossido di azoto viene assorbito sistemicamente dopo l'inalazione. La maggior parte attraversa la rete capillare polmonare, dove si unisce all'emoglobina che è saturata di ossigeno dal 60 al 100%. A tale livello di saturazione di ossigeno, l'ossido di azoto si unisce prevalentemente all'ossiemoglobina per produrre la metaemoglobina ed il nitrato. A bassi livelli di saturazione di ossigeno, l'ossido di azoto può unirsi

alla desossiemoglobina per formare temporaneamente la nitrossilemoglobina, che viene convertita in ossidi di azoto e metaemoglobina quando esposta ad ossigeno. L'ossido di azoto può, all'interno del sistema polmonare, unirsi all'ossigeno ed all'acqua per produrre rispettivamente il biossido di azoto ed il nitrito, che interagiscono con l'ossiemoglobina per formare la metaemoglobina ed il nitrato. In tal modo, i prodotti finali dell'ossido di azoto che entrano nella circolazione sistemica sono prevalentemente la metaemoglobina ed il nitrato.

La concentrazione della metaemoglobina è stata studiata in funzione del tempo e della concentrazione di esposizione di ossido di azoto nei neonati affetti da insufficienza respiratoria. Le concentrazioni di metaemoglobina aumentano nelle prime 8 ore di esposizione all'ossido di azoto. I livelli medi di metaemoglobina sono rimasti inferiori all'1% nel gruppo placebo e nei gruppi INOmax 5 ppm e 20 ppm, ma hanno raggiunto quasi il 5% nel gruppo INOmax 80 ppm. Livelli di metaemoglobina > 7% sono stati solo raggiunti nei pazienti che assumevano 80 ppm, che rappresentavano il 35% del gruppo. Il tempo medio per raggiungere il picco di metaemoglobina era 10 ± 9 (D.S.) ore (media, 8 ore) in questi 13 pazienti, ma un paziente non ha superato il 7% fino a 40 ore.

Il nitrato è stato identificato come il metabolita predominante dell'ossido di azoto escreto nell'urina e rappresenta > 70% della dose inalata di ossido di azoto. I reni eliminano il nitrato dal plasma ad un tasso prossimo al tasso di filtrazione glomerulare.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nel corso di studi non clinici sono stati osservati effetti solo a esposizioni considerate sufficientemente al disopra del livello massimo di esposizione umana, di scarsa rilevanza per gli scopi clinici.

La tossicità acuta è associata all'anossia causata da elevati livelli di metaemoglobina.

L'ossido di azoto è risultato genotossico in alcuni test. Non vi è stata apparente evidenza di effetti cancerogeni a seguito di esposizioni per inalazione alla dose raccomandata (20 ppm) nei ratti per 20 h/giorno per un periodo massimo di due anni. Esposizioni maggiori non sono state investigate.

Non sono stati condotti studi sulla tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Azoto

6.2 Incompatibilità

In presenza di ossigeno, NO forma rapidamente NO_2 (vedere paragrafo 4.5).

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Osservare tutte le regole pertinenti alla manipolazione dei recipienti sotto pressione.

Conservare le bombole di gas in interni, in ambienti ben ventilati, oppure in esterni, in rimesse ventilate e protetti dalla pioggia e dall'esposizione alla luce solare diretta.

Proteggere le bombole di gas da urti, caduta, ossidazione e materiali infiammabili, umidità, sorgenti di calore o di accensione.

Conservazione nel reparto di farmacia
Conservare le bombole in un luogo aerato, pulito e chiuso a chiave, riservato esclusivamente alla conservazione di gas medicinali. All'interno di questo locale, assegnare un'area separata per la conservazione delle bombole di ossido d'azoto.

Conservazione nel reparto di medicina
Collocare la bombola in un sito attrezzato, con materiale appropriato onde tenere la bombola in posizione verticale.

Trasporto delle bombole di gas
Trasportare le bombole di gas con materiale appropriato, onde proteggerle dal rischio di urti e cadute. Durante i trasferimenti intraospedalieri o interospedalieri dei pazienti trattati con INOmax, fissare le bombole di gas per riporle e tenerle in verticale e per evitare il rischio di caduta o di inopportuna variazione del volume erogato. Prestare particolare attenzione anche al fermo del regolatore della pressione, per escludere il rischio di guasti accidentali.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bombole di gas in alluminio da 2 litri e da 10 litri (identificazione con ogiva di color acquamarina e corpo di colore bianco), riempite a una pressione di 155 bar e provviste di valvola a pressione positiva (residua) in acciaio inossidabile con specifica connessione di efflusso.

Dimensioni delle confezioni:
bombola di gas in alluminio da 2 litri,
bombola di gas in alluminio da 10 litri.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per l'uso/la manipolazione di INOmax
Quando si collega la bombola di INOmax al sistema di erogazione, accertarsi sempre che la concentrazione della bombola sia la stessa per cui il sistema è configurato.

Per evitare qualsiasi incidente, attenersi scrupolosamente alle istruzioni sotto elencate:
- controllare che il materiale versi in buone condizioni prima di usarlo;
- fissare le bombole di gas per riporle ed evitare il rischio di cadute;
- non aprire con forza la valvola;
- se la valvola sulla bombola di gas non è protetta da una calottina o un involucro, non usarla;
- utilizzare una connessione specifica, provvista di filetto 30 mm e realizzata per l'uso medicale, conforme alla norma ISO 5145, e inoltre un regolatore della pressione che consenta una pressione almeno pari a 1,5 volte la pressione massima di esercizio (155 bar) della bombola di gas;
- espellere dal regolatore della pressione tutta la miscela di azoto - ossido di azoto prima di ogni impiego, per prevenire la possibile inalazione di NO_2;
- non riparare una valvola difettosa;
- non stringere un regolatore della pressione usando pinze, altrimenti si rischia di schiacciare la guarnizione.

Tutti gli apparecchi, compresi connettori, tubi e circuiti, usati nell'erogazione dell'ossido di azoto, devono essere realizzati in materiali compatibili con il gas. Dal punto di vista della corrosione, il sistema di erogazione può essere ripartito in due zone: 1) dalla valvola della bombola di gas all'umidificatore (gas secco) e 2) dall'umidificatore al punto di efflusso (gas umido che può contenere NO_2). I test mostrano che è possibile usare le miscele di ossido di azoto secco insieme a gran parte dei materiali. Tuttavia, la presenza di biossido di azoto e di umidità crea un'atmosfera aggressiva.

Pertanto, dei materiali metallici da costruzione si consiglia esclusivamente l'acciaio inossidabile. I polimeri esaminati e risultati idonei per l'uso nei sistemi di somministrazione per l'ossido di azoto includono polietilene (PE) e polipropilene (PP). Non devono essere usati gomma butile, poliammide o poliuretano. Sono stati utilizzati estesamente politrifluorocloroetilene, copolimero di esafluoropropene-vinilidene e politetrafluoroetilene, insieme all'ossido di azoto puro e ad altri gas corrosivi. Questi materiali venivano considerati inerti al punto tale da non richiedere alcun test.

È vietato installare un sistema di condotti per l'ossido di azoto con stazione di erogazione di bombole, rete fissa e unità terminali.

In generale, non sussiste la necessità di evacuare il gas in eccesso, ma la qualità dell'aria nell'ambiente di lavoro deve comunque essere valutata e le concentrazioni in tracce di NO o NO_2/NOx non devono superare i limiti di esposizione professionale nazionali. L'esposizione accidentale di personale ospedaliero a INOmax è stata associata ad eventi avversi (vedere paragrafo 4.8).

Istruzioni per lo smaltimento della bombola di gas
Quando la bombola di gas è vuota non deve essere smaltita. Le bombole di gas vuote verranno prelevate dal fornitore.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Linde Healthcare AB
SE-181 81 Lidingö
Svezia

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/194/003, EU/1/01/194/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 01/08/2001
Rinnovo dell'autorizzazione: 01/06/2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

MM/AAAA

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali : http://www.ema.europa.eu/.

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Linde France
Zone Industrielle de Limay-Porcheville
2 rue Gustave Eiffel - 3 avenue Ozanne
78440 Gargenville
Francia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della Direttiva 2010/84/CE e pubblicato sul portale web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI SICUREZZA E DI USO EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare della autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Un RMP aggiornato deve essere presentato:

- Su richiesta dell'Agenzia Europea per i medicinali;
- Ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo rischio/beneficio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione dei rischi).

Se la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento di un RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

- **Misure aggiuntive di minimizzazione dei rischi**

Prima del lancio delle nuove indicazioni del medicinale in ciascuno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà concordare il contenuto e il formato del materiale educazionale con l'autorità nazionale competente.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che, al lancio della nuova indicazione, sia stato fornito il materiale educazionale a tutti gli operatori sanitari coinvolti nell'uso o

nella prescrizione di INOmax come parte del trattamento dell' ipertensione polmonare pre- o post-operatoria negli adulti e nei bambini, in associazione alla chirurgia cardiaca.

Il materiale educazionale deve contenere quanto segue:

- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e Foglio Illustrativo per INOmax;

- Materiale educazionale per gli operatori sanitari.

Il materiale educazionale deve includere le informazioni per i seguenti elementi fondamentali:

- rischio di effetto rebound e precauzioni da adottare all'interruzione del trattamento;
- rischio a seguito di interruzione improvvisa della terapia con INOmax in caso di problemi critici al sistema di erogazione e misure per prevenirlo;
- monitoraggio del livello di metaemoglobina;
- monitoraggio della formazione di NO_2;
- rischio potenziale di sanguinamento e disturbi dell'emostasi;
- rischio potenziale se usato in associazione con altri vasodilatatori che agiscono sui sistemi cGMP o cAMP.

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

Bombola di gas da 2 litri

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

INOmax 400 ppm mol/mol gas per inalazione
Ossido di azoto

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

400 ppm mol/mol di ossido di azoto (NO).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche azoto.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Gas per inalazione
Una bombola di gas da 2 litri, riempita a una pressione assoluta di 155 bar, fornisce 307 litri di gas alla pressione di 1 bar a 15 ºC.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endotracheobronchiale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DELLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Accertarsi che il genitore/tutore abbia letto e compreso il foglio illustrativo prima di somministrare il gas medicinale al bambino.

8. DATA DI SCADENZA

EXP

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Osservare tutte le regole pertinenti alla manipolazione dei recipienti sotto pressione.

Conservare le bombole di gas in interni, in ambienti ben ventilati.

Proteggere le bombole di gas da urti, caduta, ossidazione e materiali infiammabili, umidità, sorgenti di calore o di accensione.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Non eliminare le bombole vuote o semivuote. Tutte le bombole devono essere rispedite al fornitore per lo smaltimento.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Linde Healthcare AB
SE-181 81 Lidingö
Svezia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/194/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

Bombola di gas da 10 litri

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

INOmax 400 ppm mol/mol gas per inalazione
Ossido di azoto.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

400 ppm mol/mol di ossido di azoto (NO).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche azoto.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Gas per inalazione
Nel caso di una bombola di gas da 10 litri riempita ad una pressione assoluta di 155 bar, ciascuna bombola fornisce 1535 litri di gas alla pressione di 1 bar a 15 ºC.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endotracheobronchiale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DELLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO

Accertarsi che il genitore/tutore abbia letto e compreso il foglio illustrativo prima di somministrare il gas medicinale al bambino.

8. DATA DI SCADENZA

EXP

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Osservare tutte le regole pertinenti al maneggiamento dei recipienti sotto pressione.

Conservare le bombole di gas in interni, in ambienti ben ventilati.
Proteggere le bombole di gas da urti, caduta, ossidazione e materiali infiammabili, umidità, sorgenti di calore o di accensione.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Non scartare le bombole vuote o semivuote. Tutte le bombole vanno rispedite al fornitore per lo smaltimento.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Linde Healthcare AB
SE-181 81 Lidingö
Svezia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/194/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

Bombola di gas da 2 litri

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

INOmax 800 ppm mol/mol gas per inalazione
Ossido di azoto

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

800 ppm mol/mol di ossido di azoto (NO).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche azoto.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Gas per inalazione
Una bombola di gas da 2 litri, riempita a una pressione assoluta di 155 bar, fornisce 307 litri di gas alla pressione di 1 bar a 15 ºC.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endotracheobronchiale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DELLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Accertarsi che il genitore/tutore abbia letto e compreso il foglio illustrativo prima di somministrare il gas medicinale al bambino.

8. DATA DI SCADENZA

EXP

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Osservare tutte le regole pertinenti alla manipolazione dei recipienti sotto pressione.

Conservare le bombole di gas in interni, in ambienti ben ventilati.

Proteggere le bombole di gas da urti, caduta, ossidazione e materiali infiammabili, umidità, sorgenti di calore o di accensione.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Non eliminare le bombole vuote o semivuote. Tutte le bombole devono essere rispedite al fornitore per lo smaltimento.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Linde Healthcare AB
SE-181 81 Lidingö
Svezia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/194/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

Bombola di gas da 10 litri

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

INOmax 800 ppm mol/mol gas per inalazione
Ossido di azoto.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

800 ppm mol/mol di ossido di azoto (NO).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche azoto.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Gas per inalazione
Nel caso di una bombola di gas da 10 litri riempita ad una pressione assoluta di 155 bar, ciascuna bombola fornisce 1535 litri di gas alla pressione di 1 bar a 15 ºC.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endotracheobronchiale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DELLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO

Accertarsi che il genitore/tutore abbia letto e compreso il foglio illustrativo prima di somministrare il gas medicinale al bambino.

8. DATA DI SCADENZA

EXP

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Osservare tutte le regole pertinenti al maneggiamento dei recipienti sotto pressione.

Conservare le bombole di gas in interni, in ambienti ben ventilati.
Proteggere le bombole di gas da urti, caduta, ossidazione e materiali infiammabili, umidità, sorgenti di calore o di accensione.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Non scartare le bombole vuote o semivuote. Tutte le bombole vanno rispedite al fornitore per lo smaltimento.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Linde Healthcare AB
SE-181 81 Lidingö
Svezia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/194/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

INOmax 400 ppm mol/mol gas per inalazione
Ossido di azoto

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe avere bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. (Vedere paragrafo 4)

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è INOmax e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare INOmax
3. Come usare INOmax
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare INOmax
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è INOmax e a che cosa serve

INOmax contiene ossido di azoto, un gas usato per il trattamento di:

- neonati affetti da insufficienza polmonare neonatale associata alla presenza di pressione alta del sangue nei polmoni, malattia che si chiama insufficienza respiratoria ipossica. Quando viene inalata, questa miscela gassosa migliora la circolazione del sangue attraverso i polmoni, facendo aumentare la quantità di ossigeno che raggiunge il sangue del bambino.

- neonati, bambini, adolescenti di età compresa tra da 0 a 17 anni e adulti con elevata pressione sanguigna nei polmoni, correlata ad intervento di cardiochirurgia. Questa miscela gassosa può migliorare la funzione cardiaca e aumentare il flusso del sangue nei polmoni, contribuendo di conseguenza ad aumentare la quantità di ossigeno che arriva nel sangue

2. Cosa deve sapere prima di usare INOmax

Non usi INOmax:

- Se lei (come paziente) o il bambino (come paziente) è allergico (ipersensibile) all'ossido di azoto o ad uno qualsiasi degli eccipienti di INOmax. (vedere paragrafo 6 "Altre informazioni", contenente l'elenco completo degli ingredienti).
- Se lei (come paziente) o il bambino (come paziente) ha una circolazione anormale del sangue all'interno del cuore.

Faccia particolare attenzione con INOmax
L'ossido di azoto per inalazione può non essere sempre efficace e quindi altre terapie possono essere ritenute necessarie per lei o per il bambino.

L'ossido di azoto per inalazione può alterare la capacità del sangue di trasportare l'ossigeno. Tale effetto sarà monitorato con campioni di sangue e, se necessario, la dose di ossido di azoto per inalazione dovrà essere ridotta.

L’ossido di azoto può reagire con l’ossigeno formando biossido di azoto, che può provocare irritazione delle vie aeree. Il medico o il pediatra provvederanno a monitorare il biossido di azoto e in caso di valori elevati la terapia INOmax sarà regolata e diminuita di conseguenza.

L’ossido di azoto per inalazione può avere un debole effetto sulle piastrine (componenti che contribuiscono alla coagulazione del sangue) e deve quindi essere sorvegliato qualunque sintomo di sanguinamento o ematoma in lei o nel bambino. In caso di rilevamento di segni o sintomi che possano essere associati a sanguinamento, informare immediatamente il medico.

Non è stato documentato alcun effetto dell’ossido di azoto inalato nei neonati con malformazioni dovute a diaframma incompleto, le cosiddette “ernie diaframmatiche congenite”.

Nei neonati con malformazioni cardiache particolari, quelle che i medici chiamano “difetti cardiaci congeniti”, l’ossido di azoto per inalazione può causare un peggioramento della circolazione.

Bambini

INOmax non deve essere somministrato a bambini prematuri con meno di 34 settimane di gestazione.

Altri medicinali e INOmax:

Il medico deciderà quando trattare lei o il bambino con INOmax e con altri farmaci, sotto attenta supervisione del trattamento.

Comunichi al medico se lei (come paziente) o il bambino (come paziente) assume o ha recentemente assunto o usato altri medicinali, compresi quelli senza prescrizione medica.

Alcuni farmaci possono influire sulla capacità del sangue di trasportare ossigeno. Essi comprendono prilocaina (un anestetico locale usato per lenire il dolore di procedure dolorose minori come ad esempio le suture e di procedure diagnostiche o chirurgiche minori) o gliceril-trinitrato (usato per trattare il dolore toracico). Il medico controllerà che il sangue possa trasportare ossigeno sufficiente durante l’assunzione di questi farmaci.

Gravidanza e allattamento

Si sconsiglia l’uso di INOmax durante la gravidanza e l’allattamento.. Prima di iniziare il trattamento con INOmax, informi il medico se è in gravidanza, o pensa di esserlo, o se sta allattando.

Prima dell’assunzione di qualunque farmaco, chieda un consiglio al medico o al farmacista.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Non pertinente.

INOmax contiene azoto

3. Come viene somministrato INOmax

Il medico deciderà la dose corretta di INOmax e somministrerà INOmax nei polmoni del paziente attraverso un sistema studiato a tale scopo. Questo sistema garantirà la somministrazione della quantità corretta di ossido di azoto diluendo INOmax con una miscela ossigeno/aria immediatamente prima della somministrazione.

Per la sua sicurezza e quella del bambino, i sistemi previsti per la somministrazione di INOmax dispongono di dispositivi che misurano costantemente la quantità di ossido di azoto, di ossigeno e di

biossido di azoto (una sostanza chimica formata dalla miscelazione di ossido di azoto e ossigeno) portata ai polmoni.

Il medico deciderà la durata del trattamento con INOmax.

INOmax è somministrato in dosi da 10 a 20 ppm (dose massima 20 ppm nei bambini e 40 ppm negli adulti), cioè parti per milione da inalare. Sarà identificata la dose efficace minima. La terapia è solitamente necessaria per circa 4 giorni nei neonati con insufficienza respiratoria associata a un'elevata pressione sanguigna nei polmoni. Nei bambini e negli adulti con elevata pressione sanguigna polmonare, correlata a chirurgia cardiaca, INOmax viene solitamente somministrato per 24 – 48 ore. Tuttavia, la terapia con INOmax può durare più a lungo.

Nel caso lei o il bambino abbiate assunto più INOmax del dovuto

L'inalazione eccessiva di ossido di azoto può avere effetti sulla capacità del sangue di trasportare l'ossigeno. Ciò sarà monitorato tramite campioni di sangue e se necessario la dose di INOmax sarà diminuita; potrà essere presa in considerazione la somministrazione di medicinali come la vitamina C o il blu di metilene, oppure eventualmente la trasfusione di sangue, al fine di migliorare la capacità di trasportare ossigeno nel sangue.

Se interrompe il trattamento con INOmax

Il trattamento con INOmax non deve essere interrotto improvvisamente. È noto che se si interrompe il trattamento con INOmax improvvisamente senza prima ridurre la dose, si verifica un abbassamento della pressione sanguigna o un ritorno dell'aumento della pressione polmonare.

Al termine del trattamento, il medico abbasserà lentamente la quantità di INOmax somministrata a lei o al bambino in modo che la circolazione nei polmoni possa regolarsi all'ossigeno/aria senza INOmax. Quindi possono essere necessari un giorno o due prima che lei o il bambino interrompiate del tutto la terapia INOmax.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. Il medico esaminerà attentamente Lei o il Suo bambino per verificare l'assenza di tutti gli effetti collaterali.

Gli effetti indesiderati osservati molto comunemente *(più di un paziente su 10)* in relazione alla terapia con INOmax comprendono:
- Basso numero di piastrine.

Gli effetti indesiderati osservati comunemente *(più di un paziente su 100)* in relazione alla terapia con INOmax comprendono:
- Bassa pressione sanguigna, polmone collassato o privo di ossigeno.

Gli effetti indesiderati osservabili, ma non comunemente *(tra un paziente su 100 e un paziente su 1000)* comprendono:
- Aumento della metaemoglobina, con riduzione della capacità di trasporto dell'ossigeno.

Effetti indesiderati osservabili ma con frequenza non nota (*la frequenza non può essere valutata sulla base dei dati disponibili*) sono:
- Bradicardia (frequenza cardiaca bassa) o quantità di ossigeno troppo bassa nel sangue (desaturazione di ossigeno/ipossemia) a causa dell'improvvisa interruzione del trattamento.

- Cefalea, capogiro, gola secca o mancanza di respiro in seguito all'esposizione aerea ambientale accidentale all'ossido di azoto (ad es. a seguito di una perdita dalle apparecchiature o dalla bombola).

Informare immediatamente il personale se si rilevano emicranie quando ci si trova in prossimità del bambino sottoposto a terapia con INOmax.

Se qualsiasi effetto indesiderato peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, anche dopo le sue dimissioni o del bambino, informi il medico.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.
Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare INOmax

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta preceduta dalla sigla EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese indicato.

La terapia con INOmax deve essere praticata e gestita esclusivamente da personale ospedaliero.
- Le bombole INOmax devono essere conservate al sicuro per evitarne la caduta e quindi il rischio di potenziale lesioni.
- INOmax deve essere usato e somministrato esclusivamente da personale addestrato specificamente all'uso e alla manipolazione di INOmax.

Osservare tutte le regole pertinenti al maneggiamento delle bombole sotto pressione.
La conservazione avviene sotto la supervisione di specialisti presso l'ospedale. Conservare le bombole di gas in ambienti ben ventilati, oppure in rimesse ventilate e protetti dalla pioggia e dall'esposizione alla luce solare diretta.

Proteggere le bombole di gas da urti, caduta, ossidazione e materiali infiammabili, umidità, sorgenti di calore o di accensione.

Conservazione nel reparto di farmacia
Conservare le bombole di gas in un luogo aerato, pulito e chiuso a chiave, riservato esclusivamente alla conservazione di gas medicinali. All'interno di questo locale, assegnare un'area separata per la conservazione delle bombole di ossido d'azoto.

Conservazione nel reparto di medicina
Collocare la bombola di gas in un sito attrezzato, con materiale appropriato onde tenere la bombola in posizione verticale.

Quando la bombola è vuota, non smaltirla. Le bombole vuote sono raccolte dal fornitore.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene INOmax

Il principio attivo di INOmax è l'ossido di azoto 400 ppm mol/mol. Una bombola da 2 litri riempita alla pressione di 155 bar assoluti fornisce 307 litri di gas alla pressione di 1 bar a 15 °C.
Una bombola da 10 litri riempita alla pressione di 155 bar assoluti fornisce 1535 litri di gas alla pressione di 1 bar a 15 °C.

L'eccipiente è l'azoto.

Descrizione dell'aspetto di INOmax e contenuto della confezione

Gas per inalazione

Bombole di gas in alluminio da 2 litri e da 10 litri (identificazione con ogiva di color acquamarina e corpo di colore bianco), riempite a una pressione di 155 bar e provviste di valvola a pressione positiva (residua) in acciaio inossidabile con specifica connessione di efflusso.

INOmax è disponibile in bombole in alluminio da 2 litri e 10 litri.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Linde Healthcare AB
SE-181 81 Lidingö
Svezia

Produttore
Linde France
Zone Industrielle de Limay-Porcheville
2 rue Gustave Eiffel - 3 avenue Ozanne
78440 Gargenville
Francia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentate locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
Linde Gas Belgium N.V.
Westvaartdijk 85
B-1850 Grimbergen
Tél/Tel.: +32 70 233 826
info.healthcare.be@linde.com

България
Linde Healthcare AB
SE-181 81 Lidingö
Sweden
Tel: +46 8 7311000

Lietuva
UAB "AGA"
Didlaukio g. 69
LT-08300, Vilnius
Tel.: +370 2787787
administracija@lt.aga.com

Luxembourg/Luxemburg
Linde Gas Belgium N.V.
Westvaartdijk 85
B-1850 Grimbergen
Tél/Tel.: +32 70 233 826
info.healthcare.be@linde.com

Česká republika
Linde Gas a.s.
U Technoplynu 1324
198 00 Praha 9
Tel: +420 800 121 121
info@cz.linde-gas.com

Danmark
Linde Healthcare AGA A/S
Vermlandsgade 55
DK-2300 Copenhagen S
Tlf: + 45 70 104 103
Healthcare@dk.aga.com

Deutschland
Linde Gas Therapeutics GmbH
Mittenheimer Straße 62
85764 Oberschleißheim

Tel: +49 89 37000-0
medizinische.gase@de.linde-gas.com

Eesti
AS Eesti AGA
Pärnu mnt. 141
EE - 11314 Tallinn
Tel: +372 650 4500
aga@aga.ee

Ελλάδα
ΛΙΝΤΕ ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Θέση Τρύπιο Λιθάρι
GR-19600 Μάνδρα Αττικής
Τηλ: 0030 211-1045500-510
healthcare@gr.linde-gas.com

España
Abelló Linde, S.A.
C/ Bailén 105
E-08009 (Barcelona)
Tel: +34 900 941 857 / +34 902 426 462
hospitalcare@es.linde-gas.com

France
Linde France - Activité médicale - Linde Healthcare
140 avenue Paul Doumer
F-92508 Rueil-Malmaison Cedex
Tél: +33 810 421 000
ino-info@fr.linde-gas.com

Hrvatska

Magyarország
Linde Gáz Magyarország Zrt.
Illatos út 11/A.
H-1097 Budapest
Tel.: +361 347 4843
healthcare@hu.linde-gas.com

Malta
Linde Healthcare AB
SE-181 81 Lidingö
Sweden
Tel: +46 8 7311000

Nederland
Linde Gas Therapeutics Benelux B.V.
De Keten 7
NL-5651 GJ Eindhoven
Tel: +31 40 282 58 25
info.healthcare.nl@linde.com

Norge
AGA AS, Linde Healthcare
Postboks 13 Nydalen
N-0409 Oslo
Tlf. +47 23177200
healthcare@no.aga.com

Österreich
Linde Healthcare
Linde Gas GmbH
Modecenterstr.17/ Objekt 1/3.OG
A-1110 Wien
Tel: +43(0)50.4273-2200
Fax: +43(0)50.4273-2260
healthcare@at.linde-gas.com

Polska
Linde Gaz Polska Sp. z o.o.
al.Jana Pawła II 41a
31-864 Krakow
Tel.: 0 801 142 748 / +48 (12) 643 92 00
healthcare@pl.linde-gas.com

Portugal
Linde Portugal, Lda.
Av. Infante D. Henrique Lotes 21-24
P-1800-217 Lisboa
Tel: + 351 218 310 420
linde.sogas@pt.linde-gas.com

România

Linde plin d.o.o.
Kalinovac 2/a
47000 Karlovac
Croatia
Tel. +385 47 609 200
tg.info@hr.linde-gas.com

Ireland
INO Therapeutics UK
301 Cornforth Drive, Sittingbourne Research Centre, Kent Science Park,
Sittingbourne
Kent ME9 8PX - UK.
Tel: +44 1795 411552
ukcsc@inotherapy.co.uk

Ísland
Linde Healthcare
Breiðhöfða 11
IS-110 Reykjavik
Sími: + 354 577 3030
healthcare@is.aga.com

Italia
LINDE MEDICALE S.r.L
Via Guido Rossa 3
I-20010 Arluno (MI)
Tel : +39 02 903731/800 985 597

Κύπρος
Linde Hadjikyriakos Gas Ltd
Λεωφόρος Λεμεσού 260, 2029 Στρόβολος
Λευκωσία, Κύπρος.
Τηλ. 77772828 ή +357-22482330
info@cy.linde-gas.com

Latvija
AGA SIA,
Katrïnas St 5
Riga, LV-1045
Tel: +371 80005005
aga.ksc@lv.aga.com

Linde Gaz România SRL
str. Avram Imbroane nr. 9
Timisoara 300136 - RO
Tel: +40 256 300 700
healthcare@ro.linde-gas.com

Slovenija
Linde plin d.o.o., Celje
Bukovžlak 65/b
SI-3000 CELJE
Tel: + 386 (0)3 42 60 746
prodaja@si.linde-gas.com

Slovenská republika
Linde Gas k.s.
Tuhovská 3
SK-831 06 Bratislava
Tel: +421 2 49 10 25 16
healthcare@sk.linde-gas.com

Suomi/Finland
Oy AGA Ab, Linde Healthcare
Itsehallintokuja 6
FIN-02600 Espoo
Puh/Tel: + 358 10 2421
hctilaus@fi.aga.com

Sverige
AGA Gas AB, Linde Healthcare
SE-181 81 Lidingö
Tel: + 46 8 7311800/020 790 151
healthcare@se.aga.com

United Kingdom
INO Therapeutics UK
301 Cornforth Drive, Sittingbourne Research Centre, Kent Science Park,
Sittingbourne
Kent ME9 8PX - UK.
Tel: +44 1795 411552
ukcsc@inotherapy.co.uk

Questo foglio è stato aggiornato il MM/AAAA.

Altre fonti di informazioni
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: http://www.ema.europa.eu/.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

INOmax 800 ppm mol/mol gas per inalazione
Ossido di azoto

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe avere bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. (Vedere paragrafo 4)

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è INOmax e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare INOmax
3. Come usare INOmax
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare INOmax
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è INOmax e a che cosa serve

INOmax contiene ossido di azoto, un gas usato per il trattamento di:

- neonati affetti da insufficienza polmonare neonatale associata alla presenza di pressione alta del sangue nei polmoni, malattia che si chiama insufficienza respiratoria ipossica. Quando viene inalata, questa miscela gassosa migliora la circolazione del sangue attraverso i polmoni, facendo aumentare la quantità di ossigeno che raggiunge il sangue del bambino.

- neonati, bambini, adolescenti di età compresa tra da 0 a 17 anni e adulti con elevata pressione sanguigna nei polmoni, correlata ad intervento di cardiochirurgia. Questa miscela gassosa può migliorare la funzione cardiaca e aumentare il flusso del sangue nei polmoni, contribuendo di conseguenza ad aumentare la quantità di ossigeno che arriva nel sangue.

2. Cosa deve sapere prima di usare INOmax

Non usi INOmax:

- Se lei (come paziente) o il bambino (come paziente) è allergico (ipersensibile) all'ossido di azoto o ad uno qualsiasi degli eccipienti di INOmax. (vedere paragrafo 6 "Altre informazioni", contenente l'elenco completo degli ingredienti).
- Se lei (come paziente) o il bambino (come paziente) ha una circolazione anormale del sangue all'interno del cuore.

Faccia particolare attenzione con INOmax
L'ossido di azoto per inalazione può non essere sempre efficace e quindi altre terapie possono essere ritenute necessarie per lei o per il bambino.

L'ossido di azoto per inalazione può alterare la capacità del sangue di trasportare l'ossigeno. Tale effetto sarà monitorato con campioni di sangue e, se necessario, la dose di ossido di azoto per inalazione dovrà essere ridotta.

L'ossido di azoto può reagire con l'ossigeno formando biossido di azoto, che può provocare irritazione delle vie aeree. Il medico o il pediatra provvederanno a monitorare il biossido di azoto e in caso di valori elevati la terapia INOmax sarà regolata e diminuita di conseguenza.

L'ossido di azoto per inalazione può avere un debole effetto sulle piastrine (componenti che contribuiscono alla coagulazione del sangue) e deve quindi essere sorvegliato qualunque sintomo di sanguinamento o ematoma in lei o nel bambino. In caso di rilevamento di segni o sintomi che possano essere associati a sanguinamento, informare immediatamente il medico.

Non è stato documentato alcun effetto dell'ossido di azoto inalato nei neonati con malformazioni dovute a diaframma incompleto, le cosiddette "ernie diaframmatiche congenite".

Nei neonati con malformazioni cardiache particolari, quelle che i medici chiamano "difetti cardiaci congeniti", l'ossido di azoto per inalazione può causare un peggioramento della circolazione.

Bambini

INOmax non deve essere somministrato a bambini prematuri con meno di 34 settimane di gestazione.

Altri medicinali e INOmax

Il medico deciderà quando trattare lei o il bambino con INOmax e con altri farmaci, sotto attenta supervisione del trattamento.

Comunichi al medico se lei (come paziente) o il bambino (come paziente) assume o ha recentemente assunto o usato altri medicinali, compresi quelli senza prescrizione medica.

Alcuni farmaci possono influire sulla capacità del sangue di trasportare ossigeno. Essi comprendono prilocaina (un anestetico locale usato per lenire il dolore di procedure dolorose minori come ad esempio le suture e di procedure diagnostiche o chirurgiche minori) o gliceril-trinitrato (usato per trattare il dolore toracico). Il medico controllerà che il sangue possa trasportare ossigeno sufficiente durante l'assunzione di questi farmaci.

Gravidanza e allattamento

Si sconsiglia l'uso di INOmax durante la gravidanza e l'allattamento.. Prima di iniziare il trattamento con INOmax, informi il medico se è in gravidanza, o pensa di esserlo, o se sta allattando.

Prima dell'assunzione di qualunque farmaco, chieda un consiglio al medico o al farmacista.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Non pertinente.

INOmax contiene azoto.

3. Come usare INOmax

Il medico deciderà la dose corretta di INOmax e somministrerà INOmax nei polmoni del paziente attraverso un sistema studiato a tale scopo. Questo sistema garantirà la somministrazione della quantità corretta di ossido di azoto diluendo INOmax con una miscela ossigeno/aria immediatamente prima della somministrazione.

Per la sua sicurezza e quella del bambino, i sistemi previsti per la somministrazione di INOmax dispongono di dispositivi che misurano costantemente la quantità di ossido di azoto, di ossigeno e di

biossido di azoto (una sostanza chimica formata dalla miscelazione di ossido di azoto e ossigeno) portata ai polmoni.

Il medico deciderà la durata del trattamento con INOmax.

INOmax è somministrato in dosi da 10 a 20 ppm (dose massima 20 ppm nei bambini e 40 ppm negli adulti), cioè parti per milione da inalare. Sarà identificata la dose efficace minima. La terapia è solitamente necessaria per circa 4 giorni nei neonati con insufficienza respiratoria associata a un'elevata pressione sanguigna nei polmoni. Nei bambini e negli adulti con elevata pressione sanguigna polmonare, correlata a chirurgia cardiaca, INOmax viene solitamente somministrato per 24 – 48 ore. Tuttavia, la terapia con INOmax può durare più a lungo.

Nel caso lei o il bambino abbiate assunto più INOmax del dovuto

L'inalazione eccessiva di ossido di azoto può avere effetti sulla capacità del sangue di trasportare l'ossigeno. Ciò sarà monitorato tramite campioni di sangue e se necessario la dose di INOmax sarà diminuita; potrà essere presa in considerazione la somministrazione di medicinali come la vitamina C o il blu di metilene, oppure eventualmente la trasfusione di sangue, al fine di migliorare la capacità di trasportare ossigeno nel sangue.

Se interrompe il trattamento con INOmax

Il trattamento con INOmax non deve essere interrotto improvvisamente. È noto che se si interrompe il trattamento con INOmax improvvisamente senza prima ridurre la dose, si verifica un abbassamento della pressione sanguigna o un ritorno dell'aumento della pressione polmonare.

Al termine del trattamento, il medico abbasserà lentamente la quantità di INOmax somministrata a lei o al bambino in modo che la circolazione nei polmoni possa regolarsi all'ossigeno/aria senza INOmax. Quindi possono essere necessari un giorno o due prima che lei o il bambino interrompiate del tutto la terapia INOmax.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. Il medico esaminerà attentamente Lei o il Suo bambino per verificare l'assenza di tutti gli effetti collaterali.

Gli effetti indesiderati osservati molto comunemente (più di un paziente su 10) in relazione alla terapia con INOmax comprendono:
- Basso numero di piastrine.

Gli effetti indesiderati osservati comunemente *(più di un paziente su 100)* in relazione alla terapia con INOmax comprendono:
- Bassa pressione sanguigna, polmone collassato o privo di ossigeno.

Gli effetti indesiderati osservabili, ma non comunemente *(tra un paziente su 100 e un paziente su 1000)* comprendono:
- Aumento della metaemoglobina, con riduzione della capacità di trasporto dell'ossigeno.

Effetti indesiderati osservabili ma con frequenza non nota (*la frequenza non può essere valutata sulla base dei dati disponibili*) sono:
- Bradicardia (frequenza cardiaca bassa) o quantità di ossigeno troppo bassa nel sangue (desaturazione di ossigeno/ipossemia) a causa dell'improvvisa interruzione del trattamento.

- Cefalea, capogiro, gola secca o mancanza di respiro in seguito all'esposizione aerea ambientale accidentale all'ossido di azoto (ad es. a seguito di una perdita dalle apparecchiature o dalla bombola).

Informare immediatamente il personale se si rilevano emicranie quando ci si trova in prossimità del bambino sottoposto a terapia con INOmax.

Se qualsiasi effetto indesiderato peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, anche dopo le sue dimissioni o del bambino, informi il medico.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.
Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare INOmax

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta preceduta dalla sigla EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese indicato..

La terapia con INOmax deve essere praticata e gestita esclusivamente da personale ospedaliero.
- Le bombole INOmax devono essere conservate al sicuro per evitarne la caduta e quindi il rischio di potenziale lesioni.
- INOmax deve essere usato e somministrato esclusivamente da personale addestrato specificamente all'uso e alla manipolazione di INOmax.

Osservare tutte le regole pertinenti al maneggiamento delle bombole sotto pressione.
La conservazione avviene sotto la supervisione di specialisti presso l'ospedale. Conservare le bombole di gas in ambienti ben ventilati, oppure in rimesse ventilate e protetti dalla pioggia e dall'esposizione alla luce solare diretta.

Proteggere le bombole di gas da urti, caduta, ossidazione e materiali infiammabili, umidità, sorgenti di calore o di accensione.

Conservazione nel reparto di farmacia
Conservare le bombole di gas in un luogo aerato, pulito e chiuso a chiave, riservato esclusivamente alla conservazione di gas medicinali. All'interno di questo locale, assegnare un'area separata per la conservazione delle bombole di ossido d'azoto.

Conservazione nel reparto di medicina
Collocare la bombola di gas in un sito attrezzato, con materiale appropriato onde tenere la bombola in posizione verticale.

Quando la bombola è vuota, non smaltirla. Le bombole vuote sono raccolte dal fornitore.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene INOmax

Il principio attivo di INOmax è l'ossido di azoto 800 ppm mol/mol. Una bombola da 2 litri riempita alla pressione di 155 bar assoluti fornisce 307 litri di gas alla pressione di 1 bar a 15 °C.
Una bombola da 10 litri riempita alla pressione di 155 bar assoluti fornisce 1535 litri di gas alla pressione di 1 bar a 15 °C.

L'eccipiente è l'azoto.

Descrizione dell'aspetto di INOmax e contenuto della confezione

Gas per inalazione

Bombole di gas in alluminio da 2 litri e da 10 litri (identificazione con ogiva di color acquamarina e corpo di colore bianco), riempite a una pressione di 155 bar e provviste di valvola a pressione positiva (residua) in acciaio inossidabile con specifica connessione di efflusso.

INOmax è disponibile in bombole in alluminio da 2 litri e 10 litri.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Linde Healthcare AB
SE-181 81 Lidingö
Svezia

Produttore
Linde France
Zone Industrielle de Limay-Porcheville
2 rue Gustave Eiffel - 3 avenue Ozanne
78440 Gargenville
Francia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentate locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
Linde Gas Belgium N.V.
Westvaartdijk 85
B-1850 Grimbergen
Tél/Tel.: +32 70 233 826
info.healthcare.be@linde.com

България
Linde Healthcare AB
SE-181 81 Lidingö
Sweden
Tel: +46 8 7311000

Lietuva
UAB "AGA"
Didlaukio g. 69
LT-08300, Vilnius
Tel.: +370 2787787
administracija@lt.aga.com

Luxembourg/Luxemburg
Linde Gas Belgium N.V.
Westvaartdijk 85
B-1850 Grimbergen
Tél/Tel.: +32 70 233 826
info.healthcare.be@linde.com

Česká republika
Linde Gas a.s.
U Technoplynu 1324
198 00 Praha 9
Tel: +420 800 121 121
info@cz.linde-gas.com

Danmark
Linde Healthcare AGA A/S
Vermlandsgade 55
DK-2300 Copenhagen S
Tlf: + 45 70 104 103
Healthcare@dk.aga.com

Deutschland
Linde Gas Therapeutics GmbH
Mittenheimer Straße 62
85764 Oberschleißheim

Tel: +49 89 37000-0
medizinische.gase@de.linde-gas.com

Eesti
AS Eesti AGA
Pärnu mnt. 141
EE - 11314 Tallinn
Tel: +372 650 4500
aga@aga.ee

Ελλάδα
ΛΙΝΤΕ ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Θέση Τρύπιο Λιθάρι
GR-19600 Μάνδρα Αττικής
Τηλ: 0030 211-1045500-510
healthcare@gr.linde-gas.com

España
Abelló Linde, S.A.
C/ Bailén 105
E-08009 (Barcelona)
Tel: +34 900 941 857 / +34 902 426 462
hospitalcare@es.linde-gas.com

France
Linde France - Activité médicale - Linde Healthcare
140 avenue Paul Doumer
F-92508 Rueil-Malmaison Cedex
Tél: +33 810 421 000
ino-info@fr.linde-gas.com

Hrvatska

Magyarország
Linde Gáz Magyarország Zrt.
Illatos út 11/A.
H-1097 Budapest
Tel.: +361 347 4843
healthcare@hu.linde-gas.com

Malta
Linde Healthcare AB
SE-181 81 Lidingö
Sweden
Tel: +46 8 7311000

Nederland
Linde Gas Therapeutics Benelux B.V.
De Keten 7
NL-5651 GJ Eindhoven
Tel: +31 40 282 58 25
info.healthcare.nl@linde.com

Norge
AGA AS, Linde Healthcare
Postboks 13 Nydalen
N-0409 Oslo
Tlf. +47 23177200
healthcare@no.aga.com

Österreich
Linde Healthcare
Linde Gas GmbH
Modecenterstr.17/ Objekt 1/3.OG
A-1110 Wien
Tel: +43(0)50.4273-2200
Fax: +43(0)50.4273-2260
healthcare@at.linde-gas.com

Polska
Linde Gaz Polska Sp. z o.o.
al.Jana Pawła II 41a
31-864 Krakow
Tel.: 0 801 142 748 / +48 (12) 643 92 00
healthcare@pl.linde-gas.com

Portugal
Linde Portugal, Lda.
Av. Infante D. Henrique Lotes 21-24
P-1800-217 Lisboa
Tel: + 351 218 310 420
linde.sogas@pt.linde-gas.com

România

Linde plin d.o.o.
Kalinovac 2/a
47000 Karlovac
Croatia
Tel. +385 47 609 200
tg.info@hr.linde-gas.com

Ireland
INO Therapeutics UK
301 Cornforth Drive, Sittingbourne Research Centre, Kent Science Park,
Sittingbourne
Kent ME9 8PX - UK.
Tel: +44 1795 411552
ukcsc@inotherapy.co.uk

Ísland
Linde Healthcare
Breiðhöfða 11
IS-110 Reykjavik
Sími: + 354 577 3030
healthcare@is.aga.com

Italia
LINDE MEDICALE S.r.L
Via Guido Rossa 3
I-20010 Arluno (MI)
Tel : +39 02 903731/800 985 597

Κύπρος
Linde Hadjikyriakos Gas Ltd
Λεωφόρος Λεμεσού 260, 2029 Στρόβολος
Λευκωσία, Κύπρος.
Τηλ. 77772828 ή +357-22482330
info@cy.linde-gas.com

Latvija
AGA SIA,
Katrïnas St 5
Riga, LV-1045
Tel: +371 80005005
aga.ksc@lv.aga.com

Linde Gaz România SRL
str. Avram Imbroane nr. 9
Timisoara 300136 - RO
Tel: +40 256 300 700
healthcare@ro.linde-gas.com

Slovenija
Linde plin d.o.o., Celje
Bukovžlak 65/b
SI-3000 CELJE
Tel: + 386 (0)3 42 60 746
prodaja@si.linde-gas.com

Slovenská republika
Linde Gas k.s.
Tuhovská 3
SK-831 06 Bratislava
Tel: +421 2 49 10 25 16
healthcare@sk.linde-gas.com

Suomi/Finland
Oy AGA Ab, Linde Healthcare
Itsehallintokuja 6
FIN-02600 Espoo
Puh/Tel: + 358 10 2421
hctilaus@fi.aga.com

Sverige
AGA Gas AB, Linde Healthcare
SE-181 81 Lidingö
Tel: + 46 8 7311800/020 790 151
healthcare@se.aga.com

United Kingdom
INO Therapeutics UK
301 Cornforth Drive, Sittingbourne Research Centre, Kent Science Park,
Sittingbourne
Kent ME9 8PX - UK.
Tel: +44 1795 411552
ukcsc@inotherapy.co.uk

Questo foglio è stato aggiornato il MM/AAAA.

Altre fonti di informazioni
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali : http://www.ema.europa.eu/.